

Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament

IN02/2011

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració d'interessos. Tots els membres del grup de treball, així com els col·laboradors i revisors externs han realitzat la declaració de conflicte d'interès mitjançant un formulari dissenyat per a aquesta finalitat. En l'annex 4, el resum de la declaració.

Aquest document s'ha realitzat en el marc de col·laboració previst en el Pla de Qualitat per al Sistema Nacional de Salut elaborat pel Ministeri de Sanitat, Política Social i Igualtat, a l'empara del conveni de col·laboració subscrit per l'Institut de Salut Carles III, organisme autònom del Ministeri de Ciència i Innovació, i l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

La referència de la versió en castellà és: Grupo de trabajo sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica: recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (en premsa).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Grup de treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica. Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, maig 2011, Barcelona

Correcció: Víctor Igual

Disseny: Isabel Parada (AIAQS)

Dipòsit legal: B.20965-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament

Grup de treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica

Maria-Dolors Estrada Sabadell*, medicina preventiva i salut pública, AIAQS

María Graciela Rodríguez Garavano*, bioquímica i analista clínica, AIAQS

Cayetano Alegre de Miquel, reumatòleg, Hospital Vall d'Hebron

José Alegre Martín, internista, Hospital Vall d'Hebron

Jordi Carbonell Avelló, reumatòleg, Hospital del Mar

Jordi Casademont Pou, internista, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Antonio Collado Cruz, reumatòleg, Hospital Clínic de Barcelona

Ramón Fontova Garrofé, reumatòleg, Hospital Joan XXIII de Tarragona

Saul Mario Gelman Aizen, reumatòleg, Hospital Sant Joan de Déu, Althaia,
Xarxa Assistencial de Manresa

Eduardo Kanterewicz Binstock, reumatòleg, Consorci Hospitalari de Vic

Teresa Mariné Hernández, reumatòloga, Hospital de l'Esperit Sant

Silvia Martínez Pardo, reumatòloga, Mútua de Terrassa

Joan Miquel Nolla Solé, reumatòleg, Hospital Universitari de Bellvitge

Carolina Pérez García, reumatòloga, Hospital de Mollet-Hospital de Granollers

Luis Rosselló Aubach, reumatòleg, Hospital Santa Maria de Lleida

Col·laboracions

Mireia Espallargues Carreras*, medicina preventiva i salut pública, AIAQS

Marta Millaret Senpau, tècnica de suport a la documentació, AIAQS

Antoni Parada Martínez*, documentalista, AIAQS

* CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

AGRAÏMENTS

El grup de treball d'aquest document vol fer explícit el seu agraïment als revisors externs següents:

- Anna Coma Fusté, farmacèutica, Direcció de Farmàcia, Regió Sanitària Barcelona (Barcelona)
- M^a Teresa Faixedas Brunsoms, medicina preventiva. Unitat de Planificació, Regió Sanitària Girona (Girona)
- Joaquim Fernández-Solà, internista, Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)
- M. Àngels Sieira Ribot, metgessa de família, Regió Sanitària Girona (Girona)
- Xavier Torres Mata, psicòleg, Unitat de Fibromiàlgia. Servei de Psicologia Clínica, Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)
- Manuel Valdés Miyar, Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona)
- Alfons Vidal Noria, metge rehabilitador, Regió Sanitària Girona (Girona)

També als col·laboradors següents: Leticia A. Barajas Nava, Claudia Liliana Sánchez Camargo, Carme Carrión Ribas i Laura Vivó Vivancos.

ÍNDEX

Resum.....	6
English abstract.....	14
Introducció.....	22
Objectius	25
Metodologia.....	26
Resultats	29
1. Criteris diagnòstics i efecte dels tractaments en l'FM i l'SFC	29
2. Estratègia per mantenir actualitzades les recomanacions formulades en aquest informe	57
3. Proposta de variables per al seguiment i avaluació dels tractaments indicats en FM i/o SFM.....	59
Discussió.....	60
Recomanacions per a la pràctica clínica	62
Recomanacions per a la recerca	65
Annexos	66
Annex 1. Estratègia de cerca sobre FM i SFC.....	66
Annex 2. Nivells d'evidència segons sistemes SIGN i GRADE.....	69
Annex 3. Proposta de variables bàsiques i opcionals a considerar en un registre de pacients amb FM i/o SFC	71
Annex 4. Declaració d'interessos	73
Abreviacions.....	74
Bibliografia	75

Introducció i objectius

El maig de 2008, a conseqüència de la presentació d'una iniciativa legislativa popular, el Parlament de Catalunya va aprovar la Resolució 203/VIII que instava el Govern de la Generalitat a implantar un protocol d'actuació per a la fibromiàlgia (FM) i la síndrome de fatiga crònica (SFC) i desenvolupar unitats hospitalàries especialitzades amb una accessibilitat garantida. Una Ordre posterior de la Conselleria de Salut, publicada en el DOGC, regula l'àmbit territorial d'atenció, el personal i el funcionament d'aquestes unitats, tal com especifica la Resolució. El maig de 2009, el Departament de Salut va elaborar un informe per donar compliment a aquesta Resolució i va demanar a l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS, abans Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques) l'actualització de la revisió de l'evidència científica actual sobre els criteris diagnòstics i tractaments de l'FM i l'SFC. També se li va demanar la definició d'estratègies per actualitzar l'evidència i identificar variables clau que permetin fer el seguiment i l'avaluació del tractament indicat en aquestes dues entitats, esbós d'un potencial registre clínic català.

Metodologia

Objectiu 1. Revisió sistemàtica (RS) de l'evidència científica de guies de pràctica clínica (GPC), revisions sistemàtiques (qualitatives o quantitatives) d'assaigs comparatius aleatoritzats (ACA) i d'estudis observacionals, ACA i altres dissenys publicats des de l'agost de 2007 fins a l'octubre de 2009. Les fonts d'informació consultades han estat les habituals (Medline/Pubmed, Cochrane Library Plus en español, DARE, HTA, NHS-EED, National Guidelines Clearinghouse, Trip database, UK National Library for Health, ECRI, HAYES, Clinical Evidence). Després d'aplicar els criteris de selecció i de valorar la qualitat de l'evidència amb plantilles de lectura crítica segons disseny d'estudi, l'evidència es va classificar i sintetitzar. Per formular les recomanacions, s'ha emprat el sistema SIGN i la versió final s'ha consensuat amb tot el grup de treball després de valorar els comentaris dels revisors externs. Durant la revisió per part del grup de treball i dels revisors externs s'han considerat estudis publicats després de la data de tancament de la cerca.

Objectiu 2. Revisió de l'actualització de les GPC en el Sistema Nacional de Salut (SNS): Manual d'actualització (novembre 2009).

Objectiu 3. Revisió dels articles rellevants per assolir l'objectiu 1 més la consideració de les variables d'alguns registres creats pels experts del grup de treball. A partir d'aquí, l'AIAQS va elaborar una proposta de variables que es va presentar en una reunió plenària a la resta del grup de treball fins a assolir (sense consens) una llista de variables bàsica i una altra d'opcional.

Resultats

Objectiu 1. Taules d'evidència sobre els criteris diagnòstics i l'eficàcia/efectivitat i seguretat dels tractaments de l'FM (**Taula I**) i de l'SFC (**Taula II**). En aquestes taules consta el nivell d'evidència per a cada intervenció (disseny i qualitat segons sistema SIGN o GRADE) i el

grau de recomanació (a major grau de recomanació, major confiança que l'efecte observat sigui cert: grau A, màxima confiança). A més del grau de recomanació, les taules mostren si és una pràctica recomanada o no, o si cal prendre alguna precaució. En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ni per l'Agència Europea dels Medicaments amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat decret, cal exposar que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica, sent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT). El grup de treball ha formulat 30 recomanacions dirigides a l'FM: 7 són grau A, 3 de grau B, 8 de grau C, 3 de grau D i 9 de bona pràctica clínica [√]. En el cas de l'SFC, el nombre de recomanacions és de 15: 2 són de grau A, 1 de grau B, 7 de grau C i 5 de bona pràctica clínica [√]. L'informe proposa algunes línies d'investigació futura d'interès en aquest camp.

Objectiu 2. Es suggereixen 5 pautes metodològiques basades en les recomanacions del manual d'actualització de GPC de l'SNS (**Taula III**) per mantenir actualitzada l'evidència científica d'aquest informe sobre criteris diagnòstics i intervencions en l'àmbit de l'FM i l'SFC.

Objectiu 3. En una sessió plenària, el grup de treball va coincidir en el fet que és molt complicat emplenar un registre de pacients amb FM i/o SFC atesa la pluralitat de símptomes, la freqüent existència de comorbiditats i la diversitat d'intervencions farmacològiques i no farmacològiques que s'apliquen al llarg del procés d'atenció. D'altra banda, el grup de treball considerava que no estava justificada la seva implementació i tenien dubtes sobre quins professionals i en quins nivells assistencials s'haurien de registrar les variables seleccionades. Finalment, el grup de treball, tot i que no hi va haver consens, va proposar realitzar una primera fase d'aquest registre en la qual recollir informació bàsica (variables clau) sobre les característiques sociodemogràfiques dels pacients i alguns aspectes clinicoassistencials; la resta de variables es deixen com a opcionals. En la **Taula IV** hi ha les dotze variables bàsiques. Entre els criteris de selecció, es van incloure la disponibilitat en la història clínica o en les dades administratives del pacient.

Taula I. Resum de l'evidència i recomanacions per a fibromiàlgia (FM)

FIBROMIÀLGIA	
CRITERIS DIAGNÒSTICS	
Utilitzar els criteris de classificació de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990 per a l'FM.	✓ (recomanar)
Existeixen els criteris de Yunus (1985) per al diagnòstic clínic de l'FM juvenil. No obstant això, des del punt de vista pràctic, es recomana utilitzar els criteris de l'ACR de 1990. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.	✓ (recomanar)
TRACTAMENT	
Tractament farmacològic^a	
Antidepressius	
Amitriptilina^a	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de l'amitriptilina per reduir el dolor i millorar el son en pacients amb FM. Hi ha una metanàlisi d'ACA ¹ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	A (recomanar)
Els efectes adversos de l'amitriptilina en limiten l'ús.	✓ (precaució)
Ciclobenzaprina^a	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de la ciclobenzaprina per reduir el dolor i millorar el son en pacients amb FM. Hi ha una metanàlisi d'ACA ² de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	A (recomanar)
Duloxetina^a	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de la duloxetina per reduir el dolor i millorar el funcionament global en pacients amb FM. Hi ha una metanàlisi d'ACA ¹ de qualitat moderada (1+), un ACA ³ de qualitat moderada (1+) i una metanàlisi d'ACA ⁴ de qualitat alta (1++) segons sistema SIGN.	A (recomanar)
S'ha de supervisar la possibilitat d'efectes adversos a l'inici del tractament amb duloxetina.	✓ (precaució)
Fluoxetina^a	
L'evidència sobre l'eficàcia de la fluoxetina per al tractament del dolor en els pacients amb FM és contradictòria. Hi ha una metanàlisi d'ACA ¹ de qualitat moderada (1+) que inclou tres ACA ^{5,6,7} segons sistema SIGN.	A (no recomanar)
Anticonvulsivants	
Pregabalina^a	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de la pregabalina per reduir el dolor en pacients amb FM. Hi ha tres ACA ⁸⁻¹⁰ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	A (recomanar)
Quan s'administra pregabalina són freqüents els mareigs i els vertígens fins que s'assoleix la dosi terapèutica.	✓ (precaució)
Gabapentina^a	
L'evidència sobre l'eficàcia de la gabapentina per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha un ACA ¹¹ inclòs en una metanàlisi d'ACA ¹² de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Analgèsics	
Tramadol^a amb o sense paracetamol^a	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia del tramadol sol o combinat amb paracetamol per reduir el dolor en pacients amb FM. Hi ha un ACA ¹³ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	B (recomanar)
A dosis terapèutiques, el tramadol pot presentar efectes adversos en el sistema nerviós central i estrenyiment.	✓ (precaució)
Antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)^a	
No hi ha evidència de l'efecte beneficiós dels AINE en els símptomes de pacients amb FM ¹⁴ .	D (no recomanar)
Glucocorticoides^a	
No hi ha evidència de l'efecte beneficiós dels glucocorticoides en els símptomes de pacients amb FM ¹⁴ .	D (no recomanar)
Altres	
Lidocaïna injectable^a	
L'evidència científica sobre l'eficàcia de la lidocaïna injectable per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha un ACA ¹⁵ de qualitat baixa (1-) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)

Opioides majors, ketamina i ozonoteràpia^a	
L'evidència sobre l'eficàcia dels opioides majors (morfina, oxicodona, buprenorfina i fentanil), la ketamina i l'ozonoteràpia per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient.	D (no recomanar)
Tractament no farmacològic	
Teràpia cognitivoconductual (TCC)	
Hi ha suficient evidència sobre l'efecte beneficiós de la TCC sobre el control del dolor i malestar físic en els pacients amb FM. Hi ha una RS de GPC ¹⁶ de qualitat moderada (1+) i un ACA ¹⁷ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	A (recomanar)
Exercici físic	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de l'exercici físic aeròbic per millorar els símptomes en pacients amb FM. Hi ha una RS Cochrane d'ACA ¹⁸ de qualitat alta (1++), dues RS de dissenys observacionals ^{19,20} de qualitat alta (2++) i tres ACA ²¹⁻²³ de qualitat baixa (1-) segons sistema SIGN.	B (recomanar)
S'aconsella que l'exercici físic estigui inicialment supervisat. També s'alerta sobre el fet de realitzar un sobreesforç excessiu que pot empitjorar l'evolució de l'FM.	✓ (precaució)
Exercici físic en piscina d'aigua calenta	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia dels exercicis físics d'intensitat moderada en una piscina d'aigua calenta de forma regular en la millora dels símptomes en pacients amb FM. Hi ha una RS de GPC ¹⁶ de qualitat moderada (1+), dos ACA ^{24,25} de qualitat baixa (1-), dos ACA ^{26,27} de qualitat moderada (1+) i una metanàlisi d'ACA ²⁸ segons sistema SIGN. No obstant això, no hi ha estudis que demostrin que el benefici de l'aigua calenta sigui superior a l'aigua no calenta. Aquesta intervenció no forma part de la cartera de serveis oferts als pacients pel CatSalut.	B (recomanar)
S'aconsella que l'exercici físic en piscina d'aigua calenta estigui inicialment supervisat.	✓ (precaució)
Educació	
S'aconsella incloure un programa educatiu sobre la malaltia (FM).	✓ (recomanar)
Teràpia multidisciplinària	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de la teràpia multidisciplinària en el maneig del dolor, la qualitat de vida i la capacitat física en pacients amb FM. Hi ha una metanàlisi d'ACA ²⁹ de qualitat alta (1++), una RS de GPC ¹⁶ de qualitat moderada (1+), un ACA ³⁰ de qualitat moderada (1+) i un altre ACA ³¹ segons sistema SIGN.	A (recomanar)
Acupuntura	
L'evidència sobre l'eficàcia de l'acupuntura per al tractament dels símptomes en l'FM és inconcloent. Hi ha una metanàlisi d'ACA ³² de qualitat alta (1++) i un ACA ³³ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Teràpies alternatives	
Quiropràxia	
L'evidència sobre l'eficàcia de la quiropràxia per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha una RS d'ACA ³⁴ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Massatge	
L'evidència sobre l'eficàcia del massatge per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha un ACA ³⁵ de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Reiki	
L'evidència sobre l'eficàcia del reiki per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha un ACA ³⁶ de qualitat alta (1++) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Qi gong	
L'evidència sobre l'eficàcia del qi gong per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha dos ACA ^{37,38} de qualitat baixa (1-) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
Tractaments bioelèctrics	
L'evidència sobre l'eficàcia dels tractaments bioelèctrics per al tractament dels símptomes en l'FM és insuficient. Hi ha un ACA ³⁹ sobre estimulació magnètica transcranial de qualitat moderada (1+), un ACA ⁴⁰ sobre estimulació transcranial de corrent directe i un ACA ⁴¹ sobre estimulació per teràpia de camps electromagnètics de baixa freqüència de qualitat moderada (1+) segons sistema SIGN.	C (no recomanar)

a En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ni per l'Agència Europea dels Medicaments amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat decret, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes a la fitxa tècnica, essent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

Taula II. Resum de l'evidència i recomanacions per a la síndrome de fatiga crònica (SFC)

SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA	
CRITERIS DIAGNÒSTICS	
Per diagnosticar l'SFC en adults es recomana emprar els criteris diagnòstics internacionals o de Fukuda,1994. Aquests criteris fan referència a la no-presència d'altres entitats per diagnosticar SFC.	√ (recomanar)
Existeixen els criteris de Jason, 2007, per al diagnòstic clínic de l'SFC en nens i adolescents. No obstant això, des del punt de vista pràctic, es recomana utilitzar els criteris de Fukuda, 1994. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.	√ (recomanar)
TRACTAMENT	
Tractament farmacològic ^a	
Antidepressius	
Fluoxetina ^a	
La fluoxetina no aconsegueix millorar la fatiga física ni la mental en els afectats d'SFC. Hi ha dos ACA ^{42,43} de qualitat moderada segons sistema GRADE.	B (no recomanar)
Moclobemida , sertralina i galantamina ^a	
La moclobemida no és més efectiva que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha un ACA ⁴⁴ de qualitat alta segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
La sertralina no és més efectiva que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha un ACA ⁴⁵ de qualitat moderada segons sistema GRADE.	
La galantamina no és més efectiva que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha un ACA ⁴⁶ de qualitat moderada segons sistema GRADE.	
Corticosteroides ^a	
Els corticosteroides no són més efectius que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha dos ACA sobre fludrocortisona ^{47,48} de qualitat moderada segons sistema GRADE i dos ACA sobre hidroclorid ^{49,50} de qualitat molt baixa segons sistema GRADE. Hi ha un ACA que combina fludrocortisona més hidroclorid ⁵¹ de qualitat molt baixa segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
Suplements dietètics	
Suplements dietètics i oli d'onagra	
L'evidència sobre l'eficàcia dels suplements dietètics per al tractament de l'SFC és insuficient. Hi ha tres ACA ⁵²⁻⁵⁴ de qualitat baixa segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
L'evidència sobre l'eficàcia de l'oli d'onagra per al tractament de l'SFC és insuficient. Hi ha un ACA ⁵⁵ de qualitat moderada segons sistema GRADE.	
Magnesi ^a (Mg) intramuscular i nicotinamida adenina dinucleòtid ^a (NAD) oral	
L'evidència sobre l'eficàcia del Mg intramuscular per al tractament de l'SFC és insuficient. Hi ha un ACA ⁵⁶ de qualitat moderada segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
L'evidència sobre l'eficàcia del NAD oral per al tractament de l'SFC és insuficient. Hi ha un ACA ⁵⁷ de qualitat molt baixa segons sistema GRADE.	
Immunoteràpia	
IgG ^a intravenosa, toxoide ^a d'estafilococs i interferó ^a alfa	
La IgG intravenosa no és més efectiva que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha quatre ACA ⁵⁸⁻⁶¹ de qualitat baixa segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
El toxoide d'estafilococs no és més efectiu que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha un ACA ⁶² de qualitat baixa segons sistema GRADE.	
L'interferó alfa no és més efectiu que el placebo per millorar els símptomes en l'SFC. Hi ha dos ACA ^{63,64} de qualitat molt baixa segons sistema GRADE.	
Tractament no farmacològic	
Teràpia cognitivoconductual (TCC)	
Hi ha suficient evidència sobre l'efecte beneficiós de la TCC en la reducció de símptomes, millora de la funció i de la qualitat de vida en els pacients amb l'SFC. Hi ha una RS Cochrane ⁶⁵ de qualitat alta (1++) segons sistema SIGN. No obstant això, s'evidencia una pèrdua d'eficàcia a llarg termini.	A (recomanar)
Exercici físic gradual	
Hi ha evidència suficient sobre l'eficàcia de l'exercici físic gradual per millorar les mesures de cansament i funcionament físic en pacients amb SFC. Hi ha dues RS d'ACA ^{66,67} . En la primera RS s'identifiquen tres ACA de qualitat baixa segons sistema GRADE ^{42,68,69} . En l'altra RS, s'identifica un quart ACA ⁷⁰ també de qualitat baixa segons sistema GRADE.	A (recomanar)
S'alerta sobre el fet que realitzar un sobreesforç excessiu pot empitjorar l'evolució de la l'SFC.	√ (precaució)

Exercici físic combinat amb altres estratègies	
Combinació de tractament farmacològic simptomàtic, educació, exercici físic gradual i teràpia cognitivoconductual en l'atenció dels pacients amb SFC. Hi ha una RS d'ACA ⁶⁶ que identifica un ACA de qualitat moderada segons sistema GRADE.	✓ (recomanar)
Descans prolongat	
No s'han trobat RS ni ACA sobre l'eficàcia del descans prolongat en persones amb SFC i pot ser inefectiu i potencialment dolent.	✓ (precaució)
Teràpies alternatives i/o complementaries	
Homeopatia	
L'evidència sobre l'eficàcia de l'homeopatia és insuficient. Hi ha un ACA ⁷¹ de qualitat moderada segons sistema GRADE.	C (no recomanar)
Acupuntura i fitoteràpia	
L'evidència sobre l'eficàcia de l'acupuntura és insuficient. Hi ha una RS de qualitat que inclou diferents dissenys (cap d'aleatoritzat i tots de baixa qualitat) (2++) ⁷² segons sistema SIGN.	C (no recomanar)
L'evidència sobre l'eficàcia de la fitoteràpia és insuficient. Hi ha una RS Cochrane d'ACA ⁷³ de qualitat alta (1++) segons sistema SIGN.	

a En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ni per l'Agència Europea dels Medicaments amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat decret, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes a la fitxa tècnica, essent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

Taula III. Pautes metodològiques per actualitzar l'evidència

Actualització de les recomanacions de la pràctica clínica sobre FM i SFC
S'hauria de plantejar l'actualització de l'evidència sobre els criteris diagnòstics i els tractaments de l'FM i l'SFC tres anys després de l'última cerca per a l'actualització de les recomanacions per a la pràctica clínica.
Es proposa la recollida d'alertes com a estratègia per identificar la nova informació científica, que pot afectar la vigència de les recomanacions.
Cal valorar i identificar diferències significatives entre la informació amb la qual es van elaborar les recomanacions i la nova evidència trobada, i de quina manera aquesta diferència afecta les recomanacions i el seu grau.
L'equip de treball, per portar a terme les tasques de monitoratge i avaluació de la nova evidència, hauria d'estar format per experts clínics (un d'FM i l'altre d'SFC) i tècnics de l'AIAQS. Seria convenient que un dels clínics hagués format part del grup de treball d'aquest informe.
Es proposa seguir la metodologia descrita en el Manual d'actualització de l'SNS per actualitzar les recomanacions.

Taula IV. Proposta de variables bàsiques per al seguiment i avaluació del tractament en FM i SFC

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Data de naixement ▪ Sexe ▪ Estat civil ▪ Nivell d'estudis ▪ Ocupació ▪ Antecedents familiars ▪ Motiu de derivació a les unitats hospitalàries especialitzades ▪ Comorbiditat: <ul style="list-style-type: none"> ○ psicològiques (ansietat, depressió, trastorns de la personalitat i trastorns adaptatius) ○ físiques (artrosi, túnel carpià, cefalees, migranya, obesitat, malalties reumàtiques inflamatòries cròniques, sensibilitat química múltiple, sensibilitat ambiental, disautonomia, disfunció tiroïdal, alteració de l'eix somatotrop, alteració de l'eix gonadotrop, síndromes associades (còlon irritable, bufeta hiperactiva i síndrome seca)) ▪ Diagnòstic principal segons criteris de classificació de l'American College of Rheumatology, 1990, per a l'FM i criteris de Fukuda, 1994, per a l'SFC. ▪ Temps fins al diagnòstic (anys) ▪ Anys d'evolució de la malaltia ▪ Grau d'afectació funcional

Discussió

Els criteris vigents per diagnosticar l'FM i l'SFC són els de la classificació de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990 i els de Fukuda de 1994, respectivament.

Actualment només es disposa de tractaments simptomàtics dirigits a alleugerir les manifestacions clíniques com el dolor, la fatiga, l'alteració del son, etc. que presenten els afectats d'FM i d'SFC. Cal seguir investigant sobre l'etiopatogènia d'aquestes dues entitats per avançar en aquest sentit. S'ha de millorar també el rigor metodològic dels estudis en aquest camp. Aquesta revisió va identificar pocs ACA de bona qualitat. Són poques les intervencions a l'abast que disposen d'evidència sòlida per ser recomanades en la pràctica habitual. En el cas de l'FM, les intervencions farmacològiques són l'amitriptilina, la ciclobenzaprina, la duloxetina i la pregabalina; pel que fa a la teràpia no farmacològica, la TCC i la teràpia multidisciplinària (educació+TCC+tractament farmacològic simptomàtic). Quant a l'SFC, només hi ha evidència sòlida amb l'administració de la TCC i l'exercici físic progressiu que ha de ser moderat per no empitjorar-ne els símptomes. És important destacar que l'efecte d'aquestes intervencions s'ha demostrat en estudis experimentals i que cal tenir en compte els elements molt diferents a la pràctica real, que en poden modificar els resultats.

Actualment no hi ha cap fàrmac aprovat ni per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ni tampoc per l'Agència Europea de Medicaments amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials.

És rellevant destacar que pràcticament no existeix evidència de l'eficàcia/efectivitat clínica comparada dels fàrmacs identificats. Alguns d'aquests són principis actius nous de la mateixa família (fàrmacs d'imitació *-me-too-*) que només van ser comparats amb placebo mostrant perfils d'eficàcia i seguretat semblants però sense demostrar-ne una clara superioritat (en comparacions amb tractament actiu *-head-to-head-*) i habitualment més cars. Busquen en aquestes indicacions un lloc que altres fàrmacs similars no en tenen (com ha passat amb els antidepressius de nova generació –duloxetina–)

Els coordinadors de les UHE van coincidir en el fet que era molt complicat emplenar un registre de pacients amb FM i SFC a causa de la pluralitat de símptomes, la freqüent existència de comorbiditats i la diversitat d'intervencions farmacològiques i no farmacològiques que van aplicar-se al llarg del procés. D'altra banda, en general, creien que no estaria justificada la seva implementació i, en el cas d'iniciar-se les etapes següents de desenvolupament del registre, s'haurà de valorar si ha de ser comú a ambdues entitats, FM i SFC.

Recomanacions

Aquest informe formula quaranta-cinc recomanacions per a la pràctica clínica en l'atenció dels pacients afectats d'FM i d'SFC formulades tenint en compte la millor evidència científica disponible i el consens d'un grup d'experts d'àmbit català que són coordinadors de les UHE de Catalunya. Proposa també una estratègia que faciliti mantenir la vigència d'aquestes

recomanacions d'acord amb els suggeriments d'experts en l'actualització de les GPC de l'SNS. El grup de treball proposa un grup de dotze variables bàsiques per a aquest potencial registre, seleccionades segons la seva disponibilitat en els sistemes d'informació, com ara la història clínica del pacient. La resta de variables es consideren opcionals i cal estudiar-les abans d'iniciar noves etapes de desenvolupament d'aquest registre.

Title

Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: recommendations on diagnosis and treatment.

Introduction and objectives

In May 2008, as a result of the presentation of a new popular law, the Parliament of Catalonia approved the 203/VIII resolution that required the government to implement an intervention protocol for fibromyalgia (FM) and chronic fatigue syndrome (CFS) and the development of specialised hospital units (SHUs) with guaranteed accessibility. The minister's later order, published in the DOGC (Official Gazette of the Generalitat of Catalonia, a local government magazine), regulates the regional scope of care, staff and operation of these units, as specified in the resolution itself. One year after the resolution, in May 2009, the Department of Health elaborated a report to fulfil this 203/VIII resolution, and asks the Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ, previously Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, CAHTA) to update the review of current scientific evidence on diagnostic criteria and treatments for FM and CFS. It is also charged with defining strategies to update the evidence and identify key variables that make it possible to carry out the follow-up and assessment of the treatment indicated in these two entities, a rough draft of a potential Catalan clinical registry.

Methodology

Objective 1. Systematic review (SR) of the scientific evidence of clinical practice guidelines (CPGs), systematic reviews (qualitative or quantitative) of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, RCTs and other designs published between August 2007 and October 2009. The usual information sources have been consulted (Medline/Pubmed, Cochrane Library Plus in Spanish, DARE, HTA, NHS-EED, National Guidelines Clearinghouse, Trip database, UK National Library for Health, ECRI, HAYES, Clinical Evidence). After applying the selection criteria and assessing the quality of the evidence with critical appraisal sheets according to study design, the evidence was classified and synthesised. In order to formulate recommendations, the SIGN system has been used and consensus for the final version has been reached with the entire working group after assessing the comments of external reviewers. During the review performed by the working group and the external reviewers, studies published after the search closing date have been considered.

Objective 2. Review of Updating CPGs in the Spanish National Health System: Methodology Handbook (November 2009).

Objective 3. Review of relevant articles to meet objective 1 plus the taking into account of variables of some registries created by the experts from the working group. Based on this data, the CAHIAQ then proceeded to elaborate a proposal of variables that was presented at a plenary meeting to the rest of the working group until a basic list and an optional list of variables were created (without consensus).

Results

Objective 1. Tables of evidence on diagnostic criteria and efficacy/effectiveness and safety of FM (**Table I**) and CFS (**Table II**) treatments. These tables show the level of evidence for each intervention (design and quality according to the SIGN or GRADE system) and the degree of recommendation (the higher the degree of recommendation, the more likely that the observed effect is true: degree A, highest confidence). In addition to the degree of recommendation, the tables show whether a given practice is recommended or not, or whether any cautions need to be taken. At present there are no drugs approved by the Spanish Agency for Drugs and Healthcare Products or by the European Medications Agency with a specific indication for the treatment of FM or CFS. Under these circumstances, Royal Decree 1015/2009, dated June 19 regulating the availability of drugs under special circumstances, shall apply. In relation to the provisions set forth in the aforementioned Royal Decree 1015/2009, it should be mentioned that the CatSalut (05/2010) has an instruction on the use of authorised drugs under circumstances different to those established in the technical data sheet, the CatSalut and the Integrated System of Public Use Healthcare (acronym in Catalan SISCAT) being its area of application. The working group has formulated 30 recommendations aimed at FM, 7 of which are degree A, 3 are degree B, 8 are degree C, 3 are degree D, and 9 are good clinical practice [✓]. In the case of CFS, the number of recommendations is 15, 2 of which are degree A, 1 degree B, 7 degree C and 5 are good clinical practice [✓]. The technical consultation proposes some future lines of research of interest in this field.

Objective 2. Five methodological guidelines based on the recommendations of the CPG updating manual of the Spanish National Health Service (NHS) (**Table III**) are suggested to ensure that the scientific evidence of this technical consultation on diagnostic criteria and interventions in the field of FM and CFS remains updated.

Objective 3. During a plenary session, the working group agreed on the fact that it is very complicated to complete a registry of patients with FM and/or CFS due to their plurality of symptoms, the frequent existence of comorbidities and the diversity of pharmacological and non-pharmacological interventions that are applied throughout the entire care process. In addition, the working group believed that its implementation was not justified and were unsure as to which professionals and on which healthcare levels the selected variables would have to be recorded. Finally, the working group, in spite of not having reached consensus, proposed that a first phase of this registry be carried out, in which basic information (key variables) on the sociodemographic characteristics of the patients and some clinical care delivery aspects would be collected; the rest of variables were to be left as optional. **Table IV** shows twelve basic variables. Selection criteria included availability in the clinical history or in the patient's administrative data.

Table I. Summary of the evidence and recommendations for fibromyalgia (FM)

FIBROMYALGIA	
DIAGNOSTIC CRITERIA	
Use the 1990 classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) for FM.	√ (recommended)
Yunus' criteria (1985) are available for the clinical diagnosis of juvenile FM. However, from a practical point of view, it is better to use the ACR's 1990 criteria. Studies performed on children and adolescents are needed to assess these new criteria.	√ (recommended)
TREATMENT	
Pharmacological treatment ^a	
Antidepressants	
Amitriptyline ^a	
There is sufficient evidence on the efficacy of amitriptyline to reduce pain and improve sleep in patients with FM. There is one meta-analysis of RCT ¹ of moderate quality (1+), according to the SIGN system.	A (recommended)
Amitriptyline's side effects limit its use.	√ (caution)
Cyclobenzaprine ^a	
There is sufficient evidence on the efficacy of cyclobenzaprine to reduce pain and improve sleep in patients with FM. There is one meta-analysis of RCT ² of moderate quality (1+), according to the SIGN system.	A (recommended)
Duloxetine ^a	
There is sufficient evidence on the efficacy of duloxetine to reduce pain and improve overall functioning in patients with FM. There is one meta-analysis of RCT ¹ of moderate quality (1+), a RCT ³ of moderate quality (1+) and a meta-analysis of RCT ⁴ of high quality (1++) according, to the SIGN system.	A (recommended)
The possibility of side effects at the beginning of treatment with duloxetine should be monitored.	√ (caution)
Fluoxetine ^a	
The evidence on the efficacy of fluoxetine for the treatment of pain in patients with FM is contradictory. There is one meta-analysis of RCT ¹ of moderate quality (1+) according to the SIGN system, that includes three RCTs ⁵⁻⁷ .	A (not recommended)
Anticonvulsants	
Pregabalin ^a	
There is sufficient evidence on the efficacy of pregabalin for the reduction of pain in patients with FM. There are three RCTs ⁸⁻¹⁰ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	A (recommended)
When pregabalin is administered dizziness and vertigo are common until the therapeutic dose is achieved.	√ (caution)
Gabapentin ^a	
The evidence on the efficacy of gabapentin for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one RCT ¹¹ included in one meta-analysis of RCT ¹² of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Analgesics	
Tramadol ^a with or without paracetamol ^a	
There is sufficient evidence on the efficacy of tramadol alone or in combination with paracetamol for reducing pain in patients with FM. There is one RCT ¹³ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	B (recommended)
At therapeutic doses, tramadol may produce side effects in the central nervous system and constipation.	√ (caution)
Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ^a	
There is no evidence on the beneficial effect of NSAIDs on the symptoms of patients with FM ¹⁴ .	D (not recommended)
Glucocorticoids ^a	
There is no evidence on the beneficial effect of glucocorticoids on the symptoms of patients with FM ¹⁴ .	D (not recommended)

Others	
Lidocaine injection^a	
The scientific evidence of lidocaine injection for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one RCT ¹⁵ of low quality (1-) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Major opioids, ketamine and ozone therapy^a	
The evidence on the efficacy of major opioids (morphine, oxycodone, buprenorphine and fentanyl), ketamine and ozone therapy for the treatment of symptoms in FM is insufficient.	D (not recommended)
Non-pharmacological treatment	
Cognitive-behavioural therapy (CBT)	
There is sufficient evidence on the beneficial effect of CBT on pain and physical discomfort management in patients with FM. There is one SR of CPG ¹⁶ of moderate quality (1+) and one RCT ¹⁷ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	A (recommended)
Physical exercise	
There is sufficient evidence on the efficacy of aerobic physical exercise to improve symptoms in patients with FM. There is one Cochrane SR of RCT ¹⁸ of high quality (1++), two SR of observational designs ^{19,20} of high quality (2++) and three RCTs ²¹⁻²³ of low quality (1-) according to the SIGN system.	B (recommended)
Initial supervision of physical exercise is recommended. Caution is also advised as excess over-exertion may also worsen the course of FM.	√ (caution)
Physical exercise in warm water pool	
There is sufficient evidence on the efficacy of regularly performed moderately intense physical exercises in a warm water pool for the improvement of symptoms in patients with FM. There is one SR of CPG ¹⁶ of moderate quality (1+), two RCTs ^{24,25} of low quality (1-), two RCTs ^{26,27} of moderate quality (1+) according to the SIGN system and one meta-analysis of RCT ²⁸ . However, there are no studies that demonstrate that the benefit of warm water is superior to non-warm water. This intervention is not part of the portfolio of services offered to patients by the CatSalut.	B (recommended)
Initial supervision of physical exercise in a warm water pool is recommended.	√ (caution)
Education	
The inclusion of an educational programme on the disease (FM) is recommended.	√ (recommended)
Multidisciplinary therapy	
There is sufficient evidence on the efficacy of multidisciplinary therapy for pain management, quality of life and physical capacity in patients with FM. There is one meta-analysis of RCT ²⁹ of high quality (1++), one SR of CPG ¹⁶ of moderate quality (1+), one RCT ³⁰ of moderate quality (1+) according to the SIGN system, and another RCT ³¹ .	A (recommended)
Acupuncture	
The evidence on the efficacy of acupuncture for the treatment of symptoms in FM is inconclusive. There is one meta-analysis of RCT ³² of high quality (1++), and one RCT ³³ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Alternative therapies	
Chiropractic	
The evidence on the efficacy of chiropractic for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one SR of RCT ³⁴ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Massage	
The evidence on the efficacy of massage for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one RCT ³⁵ of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Reiki	
The evidence on the efficacy of reiki for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one RCT ³⁶ of high quality (1++) according to the SIGN system.	C (not recommended)
Qi gong	
The evidence on the efficacy of qi gong for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There are two RCT ^{37,38} of low quality (1-) according to the SIGN system.	C (not recommended)

Bioelectric treatments	
The evidence on the efficacy of bioelectric treatments for the treatment of symptoms in FM is insufficient. There is one RCT ³⁹ on transcranial magnetic stimulation of moderate quality (1+), one RCT ⁴⁰ on transcranial direct current stimulation of moderate quality (1+), and one RCT ⁴¹ on stimulation using Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy of moderate quality (1+) according to the SIGN system.	C (not recommended)

a At present there are no drugs approved by the Spanish Agency for Drugs and Healthcare Products (acronym in Spanish AEMPS) or by the European Medications Agency (acronym in English EMEA) with a specific indication for the treatment of FM or CFS. Under these circumstances, Royal Decree 1015/2009, dated June 19 regulating the availability of drugs under special circumstances, shall apply. In relation to the provisions set forth in the aforementioned Royal Decree 1015/2009, it should be mentioned that the CatSalut (05/2010) has an instruction on the use of authorised drugs under circumstances different to those established in the technical data sheet, the CatSalut and the Integrated System of Public Use Healthcare (acronym in Catalan SISCAT) being its area of application.

Table II. Summary of the evidence and recommendations for chronic fatigue syndrome (CFS)

CHRONIC FATIGUE SYNDROME	
DIAGNOSTIC CRITERIA	
In order to diagnose CFS in adults, the use of international or Fukuda's criteria, 1994, is recommended. These criteria are based on the non-presence of other entities to diagnose CFS.	✓ (recommended)
Jason's criteria, 2007, are available for the clinical diagnosis of CFS in children and adolescents. However, from a practical point of view, the use of Fukuda's criteria, 1994, is recommended. Studies performed on children and adolescents are needed to assess these new criteria.	✓ (recommended)
TREATMENT	
Pharmacological treatment ^a	
Antidepressants	
Fluoxetine ^a	
Fluoxetine does not improve physical or mental fatigue in CFS patients. There are two RCT ^{42,43} of moderate quality according to the GRADE system.	B (not recommended)
Moclobemide, sertraline and galantamine ^a	
Moclobemide is not more effective than placebo at improving symptoms in CFS. There is one RCT ⁴⁴ of high quality according to the GRADE system.	C (not recommended)
Sertraline is not more effective than placebo at improving symptoms in CFS. There is one RCT ⁴⁵ of moderate quality according to the GRADE system.	
Galantamine is not more effective than placebo at improving symptoms in CFS. There is one RCT ⁴⁶ of moderate quality according to the GRADE system.	
Corticosteroids ^a	
Corticosteroids are not more effective than placebo at improving symptoms in CFS. There are two RCT on fludrocortisones ^{47,48} of moderate quality according to the GRADE system and two RCT on hydrocortisone ^{49,50} of very low quality according to the GRADE system. There is one RCT ⁵¹ that combines fludrocortisone and hydrocortisone of very low quality according to the GRADE system,.	C (not recommended)
Dietary supplements	
Dietary supplements and evening primrose oil ^a	
The evidence on the efficacy of dietary supplements for the treatment of CFS is insufficient. There are three RCT ⁵²⁻⁵⁴ of low quality according to the GRADE system.	C (not recommended)
The evidence on the efficacy of evening primrose oil for the treatment of CFS is insufficient. There is one RCT ⁵⁵ of moderate quality according to the GRADE system.	
Intramuscular magnesium ^a (Mg) and oral nicotinamide adenine dinucleotide ^a (NADH)	
The evidence on the efficacy of intramuscular Mg for the treatment of CFS is insufficient. There is one RCT ⁵⁶ of moderate quality according to the GRADE system.	C (not recommended)
The evidence on the efficacy of oral NADH for the treatment of CFS is insufficient. There is one RCT ⁵⁷ of very low quality according to the GRADE system.	

Immunotherapy	
Intravenous IgG ^a , staphylococcus toxoid ^a and Interferon-alpha ^a	
Intravenous IgG is not more effective than placebo at improving the symptoms of CFS. There are four RCT ⁵⁸⁻⁶¹ of low quality according to the GRADE system.	C (not recommended)
Staphylococcus toxoid is not more effective than placebo at improving the symptoms of CFS. There is one RCT ⁶² of low quality according to the GRADE system.	
Interferon-alpha is not more effective than placebo at improving symptoms in CFS. There are two RCT ^{63,64} of very low quality according to the GRADE system.	
Non-pharmacological treatment	
Cognitive-behavioural therapy (CBT)	
There is sufficient evidence on the beneficial effect of CBT on the reduction of symptoms, improvement of function and quality of life in patients with CFS. There is one Cochrane SR of RCT ⁶⁵ of high quality (1++) according to the SIGN system. However, decreased efficacy in the long term is evidenced.	A (recommended)
Gradual physical exercise	
There is sufficient evidence on the efficacy of gradual physical exercise for improving tiredness and physical function measures in patients with CFS. There are two SR of RCT ^{66,67} . In the first SR, three RCTs ^{42,68,69} of low quality according to the GRADE system, are identified. In the other SR, a fourth RCT ⁷⁰ , also having low quality according to the GRADE system, is identified.	A (recommended)
Caution should be taken as excess over-exertion may worsen the course of CFS.	√ (caution)
Physical exercise in combination with other strategies	
Combination of symptomatic pharmacological treatment, education, gradual physical exercise and cognitive-behavioural therapy in the care of patients with CFS. There is one SR of RCT ⁶⁶ that identifies one RCT of moderate quality according to the GRADE system.	√ (recommended)
Prolonged rest	
No SR or RCT on the efficacy of prolonged rest in people with CFS have been found, and this approach may be ineffective and potentially harmful.	√ (caution)
Alternative and/or complementary therapies	
Homeopathy	
The evidence on the efficacy of homeopathy is insufficient. There is one RCT ⁷¹ of moderate quality according to the GRADE system.	C (not recommended)
Acupuncture and phytotherapy	
The evidence on the efficacy of acupuncture is insufficient. There is one SR ⁷² that includes different designs (none of them randomized and all of them low quality) of low quality (2++) according to the SIGN system.	C (not recommended)
The evidence on the efficacy of phytotherapy is insufficient. There is one Cochrane SR of RCT ⁷³ of high quality (1++) according to the SIGN system.	

a At present there are no drugs approved by the Spanish Agency for Drugs and Healthcare Products (acronym in Spanish AEMPS) or by the European Medications Agency (acronym in English EMEA) with a specific indication for the treatment of FM or CFS. Under these circumstances, Royal Decree 1015/2009, dated June 19 regulating the availability of drugs under special circumstances, shall apply. In relation to the provisions set forth in the aforementioned Royal Decree 1015/2009, it should be mentioned that the CatSalut (05/2010) has an instruction on the use of authorised drugs under circumstances different to those established in the technical data sheet, the CatSalut and the Integrated System of Public Use Healthcare (acronym in Catalan SISCAT) being its area of application.

Table III. Methodological guidelines for updating evidence

Updating clinical practice recommendations for FM and CFS
The updating of the evidence of diagnostic criteria and treatments for FM and CFS should be considered three years after the last search in order to update clinical practice recommendations.
The use of alerts is proposed as a strategy to identify the new scientific information, which can affect the validity of recommendations.
Significant differences between the information with which recommendations were developed and new evidence found should be assessed and identified, as should the way in which this difference affects recommendations and their degree.
The work team, in order to carry out these monitoring and assessment tasks for new evidence, should be composed of clinical experts (one in FM and one in CFS) and AIAQS technicians. If possible, one of the experts should be one of the clinicians who participated in the working group of this technical consultation.
The methodology described in the updating manual of the NHS is proposed as the methodology to update recommendations.

Table IV. Proposal of basic variables for the follow-up and assessment of treatment in FM and CFS

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Date of birth ▪ Sex ▪ Marital status ▪ Educational level ▪ Occupation ▪ Family history ▪ Reason for referral to specialised hospital units ▪ Comorbidity: <ul style="list-style-type: none"> ○ psychological (anxiety, depression, personality disorders and adaptive disorders) ○ physical (arthrosis, carpal tunnel, headaches, migraine, obesity, chronic inflammatory rheumatic diseases, multiple chemical sensitivity, environmental sensitivity, dysautonomia, thyroid dysfunction, somatotrophic axis disorder, gonadotropic axis disorder, associated syndromes (irritable colon, hyperactive bladder and Sicca syndrome)) ▪ Main diagnosis using classification criteria from the American College of Rheumatology, 1990, for FM and Fukuda's criteria, 1994, for CFS. ▪ Time until diagnosis (years) ▪ Duration in years of the disease ▪ Degree of functional impairment
--

Discussion

The current criteria for diagnosing FM and CFS are the American College of Rheumatology (ACR) 1990 and Fukuda 1994, respectively.

Currently, only symptomatic treatments are available aimed at relieving clinical manifestations such as pain, fatigue, sleep disturbance, etc. shown by FM and CFS patients. Research is still needed on the pathogenesis of these two entities. It should be also improved the methodological rigor of studies in this field. This review identified only few RCTs of good quality. There are few interventions that have robust evidence to be recommended in clinical practice. In the case of FM, pharmacologic interventions are: amitriptyline, cyclobenzaprine, duloxetine and pregabalin; and non-pharmacological therapies are: CBT and multidisciplinary therapy (CBT+ education+ symptomatic pharmacological treatment). As for the SFC, remain effective only CBT and progressive physical exercise which should be moderate so as not to worsen symptoms. Importantly, the effect of these interventions has been shown in experimental studies and factors related to actual clinical practice should be taken into account as potentially modifying outcomes.

At present there are no drugs approved by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (acronym in Spanish AEMPS) or by the European Medicines Agency (acronym in Spanish EMA) with a specific indication for the treatment of FM or CFS. Under these circumstances, Spanish Royal Decree 1015/2009, dated June 19, regulating the availability of drugs under special circumstances, shall apply. It is also important to note that virtually no evidence of comparative clinical effectiveness and harms of the different drugs was identified. Some of them are new active ingredients of the same family (me-too drug) that have only been compared to with placebo. They show similar efficacy and safety profiles but without demonstrating a clear superiority in head-to-head comparisons and being usually more expensive. They find in these indications a niche that no have other similar drugs (as has happened with the new-generation antidepressants -duloxetine-).

The coordinators of the SHUs agreed that it was very difficult to complete a register of patients with FM and CFS, due to the multiplicity of symptoms, the frequent presence of comorbidities and the diversity of pharmacological interventions and non-pharmacological therapies that are administered across all process. On the other hand, they believed that its implementation would not be justified and in case of starting the registry should be assessed if future stages are to be identical to both entities, FM and CFS.

Recommendations

The technical consultation presents forty five recommendations for clinical practice in the management of patients affected by FM or CFS, worded taking into account the best scientific evidence available and the consensus of a panel of experts from the Catalan setting who are coordinators of SHUs in Catalonia. It also proposes a strategy that makes it easier to maintain these recommendations up to date, in accordance with the suggestions of experts on CPG updating of the Spanish NHS. The working group proposes a group of 12 basic variables for this potential registry, selected based on their availability in information systems, such as the patient's clinical history. The other variables are considered optional and should be studied before undertaking new development phases of this registry.

Antecedents

Actualment, i malgrat que l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ja ha reconegut oficialment la fibromiàlgia (FM) i la síndrome de fatiga crònica (SFC) com a malalties cròniques que afecten de forma significativa la salut i la qualitat de vida de les persones que les pateixen, encara hi ha un grau de desconeixement elevat a causa, entre altres raons, de l'absència de mecanismes fisiopatològics propis, la multiplicitat de símptomes que individualment poden ser comuns a la població general, la fluctuació del seu curs i de l'encavalcament amb altres entitats de diagnòstic exclusivament clínic.

L'FM i l'SFC són dues malalties caracteritzades pel dolor, la fatiga i els trastorns del son, entre d'altres, que poden arribar a afectar de manera significativa la qualitat de vida de les persones que les pateixen. S'estima que, a Catalunya, hi poden haver al voltant de 140.000 persones afectades⁷⁴. El fet que ambdues malalties es presentin preferentment en persones entre la 3a i la 4a dècada de la vida fa que les repercussions laborals, familiars i socials d'aquestes patologies puguin arribar a ser molt rellevants.

El Departament de Salut va iniciar l'any 2005 el disseny d'un procés de reorganització i millora de l'atenció d'aquestes patologies, així com una estratègia dirigida a l'augment del coneixement i a la sensibilització envers aquestes malalties per part dels professionals sanitaris que les han d'atendre. L'objectiu era reorientar una atenció que fins a l'actualitat s'ha caracteritzat per les demores i els llargs recorreguts dels pacients entre diferents dispositius assistencials, una atenció centrada en hospitals altament especialitzats i un escàs grau de coneixement per part dels professionals de la salut, pel que fa al maneig d'aquestes malalties. El resultat d'aquest procés ha estat l'elaboració d'un document de consens que defineix el nou model per a l'atenció de la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica a Catalunya (2006)⁷⁴, que constitueix el resultat del treball elaborat amb la col·laboració de professionals i consensuat amb les associacions de persones afectades i amb les societats científiques de les especialitats implicades en l'atenció d'aquests problemes de salut.

El model que proposa el Departament de Salut pretén reforçar la capacitat diagnòstica i de tractament de l'atenció primària de salut com a nivell assistencial més proper a la població afectada d'aquestes patologies, procurant eines diagnòstiques i terapèutiques basades en l'evidència científica i proporcionant el suport de la xarxa d'atenció especialitzada, tant hospitalària com de salut mental i dels dispositius comunitaris disponibles. D'altra banda, aquest nou model reforça un nou paper de les unitats especialitzades en FM i SFC, com a unitats d'assessorament terapèutic, fonamentalment de casos molt complexos, que donen resposta a les interconsultes efectuades des dels hospitals de referència. S'impulsa el paper que aquestes unitats tenen en la recerca i difusió del coneixement d'aquestes patologies.

Per implantar el nou model, es va desenvolupar un pla de formació dels professionals sanitaris i treballadors socials al llarg de 2006, organitzat per l'Institut d'Estudis de la Salut. El Servei Català de la Salut (CatSalut) va liderar el pla d'implantació progressiu que es va fer al territori, inicialment amb dotze territoris demostratius, durant els mesos de setembre i

octubre de 2006, en el quals es van aplicar totes les recomanacions definides en el nou model (eines diagnòstiques, terapèutiques, circuits assistencials, criteris d'interconsulta o el paper dels diferents dispositius assistencials). L'avaluació dels resultats d'aquestes experiències va permetre comptar amb els elements tècnics necessaris per poder generalitzar la implantació d'aquest nou model a tot el territori de Catalunya.

L'any 2008, l'AIAQS (abans AATRM) va actualitzar la revisió de la literatura sobre els criteris diagnòstics i l'eficàcia/seguretat de les intervencions⁷⁵ que constaven en el document del nou model a petició del Departament de Salut. Al maig de 2008, a conseqüència de la presentació d'una iniciativa legislativa popular, el Parlament de Catalunya va aprovar la resolució 203/VIII⁷⁶ que instava el Govern a implantar un protocol d'actuació per a l'FM i l'SFC i el desenvolupament d'unitats hospitalàries especialitzades (UHE) amb una accessibilitat garantida. La posterior ordre de la consellera, publicada en el DOGC, regula l'àmbit territorial d'atenció, el personal i el funcionament d'aquestes unitats, tal com especifica la mateixa resolució. Un any després, el maig de 2009, el Departament de Salut elabora un informe⁷⁷ per donar compliment a aquesta resolució 203/VIII i demana l'actualització de la revisió de l'evidència científica actual sobre els criteris diagnòstics i tractaments de l'FM i l'SFC a l'AIAQS. Aquesta petició s'emmarca dins de les línies estratègiques del Pla director de les malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor de la Direcció General de Planificació i Avaluació del Departament de Salut, editat al setembre de 2010⁷⁸.

En relació amb l'FM, comentar que el Ministeri de Sanitat i Consum va publicar l'any 2003 unes directrius sobre el seu diagnòstic i tractament⁷⁹. En aquests moments s'està treballant en la seva actualització des de la Subdirecció General de Cartera de Serveis i Noves Tecnologies. Comentar també que s'acaba de publicar un document de consens interdisciplinari per al tractament de l'FM fruit d'una revisió de l'evidència i de l'aplicació de tècniques de consens (grup nominal i pluja d'idees)⁸⁰.

Magnitud del problema

Hi ha pocs estudis epidemiològics que constatin la prevalença de l'FM i l'SFC i es coneixen poc els factors de predisposició i de desencadenament i els mecanismes fisiopatològics que hi intervenen.

Segons les dades de l'estudi EPISER, la prevalença estimada de l'FM en la població espanyola de més de 20 anys és del 2,4%, amb una relació dona-home de 21:1. També, segons el mateix estudi, l'FM té el seu pic de prevalença entre els 40 i els 49 anys⁸¹. Això representa que a Catalunya podria haver-hi, més o menys, 140.000 persones afectades de FM⁷⁴. El nombre d'altres per FM l'any 2008 en hospitals d'aguts de Catalunya va ser 4.269 (93% dones de 56,4 anys de mitjana; 7% homes de 49,3 anys de mitjana) segons el registre del conjunt mínim bàsic de dades d'altres hospitalàries (CMBDAH)⁸².

L'SFC s'inicia en persones adultes joves d'entre 20 i 40 anys, amb predomini del sexe femení i, encara que no hi ha estudis epidemiològics a Catalunya ni a l'Estat espanyol, la prevalença estimada en estudis epidemiològics fets als Estats Units d'Amèrica (EUA) es troba entre el 0,07 i el 0,3 % de la població general⁸³, i a Austràlia és de 37 casos per

100.000 habitants⁸⁴. A Catalunya, aquestes xifres representarien, com a màxim, unes 20.000 persones afectades⁷⁴. El nombre d'altres per SFC l'any 2008 en hospitals d'aguts de Catalunya segons CMBDAH va ser 190 (91% dones de 46,4 anys de mitjana; 9% homes de 52,8 anys de mitjana)⁸².

Actualització de l'evidència

El constant desenvolupament i publicació de nous estudis en salut impliquen una contínua producció, evolució i millora del coneixement científic, fet que fa necessària una permanent revisió de la pràctica clínica segons la millor evidència disponible. L'actualització de les recomanacions de pràctica clínica ha de ser entesa com un procés orientat a mantenir la seva vigència i qualitat al llarg del temps, assumint que l'aparició de noves evidències pot fer necessària la revisió i modificació del seu contingut.

Avaluació de resultats a Catalunya

La incidència i l'impacte personal, familiar, laboral i social de l'FM i l'SFC, a més de la complexitat que presenten i l'absència de tractaments curatius en el moment actual, justifiquen la necessitat de conèixer quina és la situació real a casa nostra i quines accions s'han de prendre per millorar els resultats que fins ara s'estan obtenint en aquestes dues condicions clíniques. Actualment, les UHE a Catalunya recullen dades d'aquests pacients en registres específics de cada centre incloent-hi diferents variables, però no segueixen un estàndard comú i, per tant, són difícilment comparables. Per tal efecte és important consensuar les variables clau, elements bàsics que cal incloure en el que podria ser el model únic de registre clínic per a l'FM i l'SFC a Catalunya. Aquests resultats haurien de comunicar-se de forma periòdica als professionals i gestors sanitaris.

OBJECTIUS

Objectiu 1. Descriure l'estat de coneixement sobre els criteris diagnòstics i l'eficàcia/efectivitat/seguretat dels tractaments de l'FM i l'SFC i formular recomanacions per a la pràctica clínica.

Objectius específics:

- 1.1.** Quins són els criteris diagnòstics vigents per a l'FM?
- 1.2.** Quins són els criteris diagnòstics vigents per a l'SFC?
- 1.3.** Quina és l'eficàcia/efectivitat i seguretat dels tractaments disponibles per a les persones diagnosticades d'FM?
- 1.4.** Quina és l'eficàcia/efectivitat i seguretat dels tractaments disponibles per a les persones diagnosticades d'SFC?

Objectiu 2. Descriure pautes metodològiques per mantenir actualitzades les recomanacions formulades en aquest informe.

Objectius específics:

- 2.1.** Està justificada l'actualització de l'evidència?
- 2.2.** Quina és l'estratègia més eficient?
- 2.3.** Com valorar les discrepàncies entre les novetats i les recomanacions?
- 2.4.** Qui ho fa?
- 2.5.** Si hi ha discrepàncies, quin tipus d'actualització cal portar a terme?

Objectiu 3. Identificar i proposar variables clau que permetin el seguiment i l'avaluació del tractament aplicat en aquestes dues entitats clíniques.

Objectius específics:

- 3.1.** Descriure les característiques dels pacients i de la seva condició clínica.
- 3.2.** Seguiment i avaluació de l'efectivitat i seguretat dels tractaments.

METODOLOGIA

Objectiu 1. Disseny: Revisió sistemàtica (RS) de l'evidència científica. A continuació, la descripció de les diferents etapes de la RS.

Cerca de l'evidència. Les fonts d'informació consultades des de l'agost de 2007 fins a l'octubre de 2009 han estat les següents: Medline/Pubmed, Cochrane Library Plus en espanyol, CRD Databases (DARE, HTA, NHS-EED), Scopus, National Guidelines Clearinghouse, UK National Library for Health, UpToDate^a, ECRI, HAYES, Clinical Evidence^b, Essential Evidence, IME, IBECS i MEDES. L'estratègia de cerca es descriu en l'**Annex 1**, primer per a l'FM (**Annex 1.1.**) i, després, per a l'SFC (**Annex 1.2.**).

Els resultats d'aquesta cerca sobre FM va identificar 654 referències (18 potencials GPC, 90 potencials RS, 332 potencials ACA i 214 estudis d'altres dissenys). Tan sol s'ha identificat un ACA comparatiu (*head-to-head*) entre amitriptilina i ciclobenzaprina^c. En el cas de l'SFC, la cerca va identificar 562 referències (14 potencials GPC, 80 potencials RS, 228 potencials ACA i 240 estudis d'altres dissenys). No s'han identificat ACA comparatius entre fàrmacs en aquest cas. Posteriorment, el grup d'autors va identificar alguns estudis més que, després de valorar, s'hi van incloure. Durant el procés de revisió externa, es van suggerir alguns altres estudis més que, després de revisió, s'hi van incloure per ser rellevants.

Selecció de l'evidència. S'han seleccionat guies de pràctica clínica (GPC), RS qualitatives o quantitatives (metanàlisis, MA), assaigs comparatius i aleatoritzats (ACA) i altres documents de síntesi publicats en anglès, francès, castellà i català que tractaven sobre els objectius especificats. En una primera fase, un tècnic de l'AIAQS va revisar els títols i resums dels documents identificats per l'estratègia de cerca. En una fase següent, aquest tècnic va revisar els documents complets preseleccionats per valorar-ne la inclusió o exclusió definitiva. Els ACA identificats que estaven inclosos en les GPC, RS i documents de síntesi inclosos no van ser revisats de nou. Les intervencions incloses en aquest document són les identificades en les GPC, RS i ACA identificats així com els suggerits pel grup de treball i els revisors externs.

Valoració de la qualitat de l'evidència científica, extracció, classificació i síntesi. La lectura crítica dels documents inclosos l'han realitzat col·laboradors externs a l'AIAQS o membres de la mateixa AIAQS utilitzant l'instrument apropiat al disseny de l'estudi: instrument AGREE⁸⁵ per a les GPC; els *checklists* de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁸⁶ per a les RS qualitatives, les MA i els ACA; per classificar l'evidència en nivells i formular recomanacions s'ha utilitzat el sistema del SIGN (**Taula 2.1. Annex 2**). Pel que fa als nivells d'evidència, els estudis de qualitat alta (1++ o 2++) tenen alta validesa interna i

^a UpToDate és un recurs d'informació que té per objectiu proporcionar respostes pràctiques i concises per a l'abordatge de les principals malalties i problemes de salut. Busca i sintetitza la millor evidència científica sobre una patologia extraient-la de diverses fonts d'informació.

^b Clinical Evidence publica revisions que sintetitzen la literatura disponible sobre prevenció i tractament d'una sèrie de condicions clíniques en diverses especialitats. Clinical Evidence desenvolupa els seus materials a partir d'exhaustives revisions crítiques de la literatura procedent de revisions sistemàtiques, assajos clínics i estudis observacionals, i comenta les àrees d'incertesa identificades.

^c Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994 Jan;37(1):32–409).

baix risc de biaix; els de qualitat moderada (1+ o 2+) tenen validesa interna i moderat risc de biaix, i els de qualitat baixa (1- o 2-) tenen risc elevat de biaix. Si algun dels documents identificats i seleccionats utilitza algun altre sistema per valorar la qualitat, com ara el GRADE, s'hi inclourà. Aquest sistema, un altre dels suggerits pel Programa Nacional d'Elaboració de GPC del SNS⁸⁷, classifica l'evidència en alta, moderada, baixa i molt baixa (**Taula 2.2. Annex 2**). L'informe descriu, sempre que ha estat possible, la qualitat dels diferents estudis considerats.

Els graus de recomanació són: A, B, C o D, segons sigui molt bona, bona, regular o baixa la qualitat de l'evidència. Hi ha també la recomanació de bona pràctica clínica, representada pel símbol √, que significa que s'ha formulat per consens del grup de treball. L'extracció de l'evidència dels documents inclosos l'han fet col·laboradors externs a l'AIAQS i membres de l'AIAQS i es resolgueren els dubtes per consens del grup. S'ha recollit informació sobre la població, disseny, resultats, qualitat i limitacions. La classificació dels estudis s'ha fet per entitat (primer FM i, després, SFC) i, després, per tipus d'intervenció. La síntesi ha estat qualitativa excepte quan entre els documents s'havia identificat una MA. Quan els estudis van incloure més d'una intervenció (per exemple: exercici, teràpia cognitivoconductual i educació), l'evidència sobre el seu efecte s'ha descrit segons l'objectiu principal de l'estudi. Sovint, els estudis dirigien les intervencions cap a les comorbiditats en l'FM o l'SFC més que cap a la simptomatologia d'ambdues entitats (fatiga, dolor, etc.).

Formulació de les recomanacions. Per formular les recomanacions d'una manera objectiva, explícita i ordenada, s'ha seguit el sistema SIGN, en el qual, a més de la qualitat de l'evidència científica, es tenen en compte la quantitat i consistència de l'evidència, la generalització dels resultats, l'aplicabilitat, l'impacte clínic (procés denominat «Evaluación formal» o «Juicio razonado»)⁸⁶. Aquest procés és un dels suggerits pel manual d'elaboració d'una GPC en el Sistema Nacional de Salud (SNS)⁸⁷. No s'han emès recomanacions d'aquells principis actius no comercialitzats a Espanya (14/12/2010) segons el Centre d'Informació Online de Medicaments (CIMA) de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). S'han fet consultes també a l'Agència Europea dels Medicaments (EMA) i a la Food and Drug Administration (FDA), dels EUA.

En la formulació de les recomanacions es va convidar tot el grup de coordinadors de les unitats hospitalàries especialitzades (UHE) en FM i SFC de Catalunya, tretze dels quals van participar-hi. El grup de treball es va completar amb dos tècnics, membres de l'AIAQS. El primer esborrany el va redactar un grup reduït (coordinadors i tècnics), després el va revisar també un grup reduït (coordinadors i tècnics) i, finalment, es va organitzar una reunió plenària per consensuar les recomanacions finals.

La versió final de les recomanacions ha estat revisada i aprovada per tot el grup de treball.

Objectiu 2. Disseny: revisió del *Manual Metodológico de Actualitzación de Guías de Práctica Clínica en el SNS*, de recent edició (novembre de 2009)⁸⁸. La van realitzar els tècnics de l'AIAQS.

Objectiu 3. Disseny: revisió dels documents seleccionats per assolir l'objectiu 1 identificant les característiques dels pacients (edat, comorbiditat, etc.) i les condicions clíniques (fase de

la malaltia, etc.), de les intervencions i dels resultats (*outcomes*: variables de resultat clínicament important). Es van revisar els fulls de recollida de dades d'alguns registres de pacients que membres del grup de treball han elaborat a títol particular. A banda de l'experiència dels experts clínics del grup d'autors, es van tenir en compte els resultats d'iniciatives internacionals com ara OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology). La proposta elaborada pels tècnics de l'AIAQS va ser revisada, primer, per un grup reduït del grup d'autors. Després, va ser revisada per un altre grup reduït del grup d'autors i, finalment, es va exposar en una reunió plenària de tot el grup d'autors. La versió final de les variables clau i opcionals ha estat revisada per tot el grup de treball.

RESULTATS

1. Criteris diagnòstics i efecte dels tractaments en l'FM i l'SFC

1.1. Quins són els criteris diagnòstics vigents per a l'FM?

El diagnòstic de l'FM es basa, exclusivament, en dades subjectives, que són el dolor que explica el pacient i el dolor desencadenat mitjançant la pressió dels punts sensibles de l'FM establerts l'any 1990 per l'American College of Rheumatology (ACR)⁸⁹ ja que, fins ara, no hi ha dades objectives analítiques, d'imatge o anatomopatològiques específiques d'aquesta entitat.

En realitat, l'ACR va establir uns criteris de classificació que s'han utilitzat àmpliament per diagnosticar l'FM a partir dels resultats d'un estudi amb 293 pacients amb FM i 265 pacients amb desordres reumàtics crònics (dolor d'esquena, braços i coll, osteoartritis i artritis reumatoide), en el qual es van analitzar més de 300 variables, incloent-hi símptomes físics, dades de laboratori, estudis radiològics, etc. La seva sensibilitat i especificitat és d'un 88,4% i un 81,1%, respectivament⁸⁹. En la **taula 2** es descriuen els dos fets que s'han de presentar per diagnosticar un cas d'FM. La **figura 1** mostra la localització dels punts dolorosos en l'FM. Aquests punts no han de presentar signes inflamatoris. Els pacients amb FM poden presentar dolor provocat per la pressió en altres àrees diferents a les exigides per al diagnòstic.

Yunus va publicar l'any 1985 uns criteris diagnòstics basats en una revisió de 33 joves (edats: 9-17 anys) que es classifiquen en criteris majors i menors⁹⁰ (**Taula 3**). No obstant això, falten estudis que confirmen la validesa diagnòstica d'aquests criteris en aquest segment d'edat.

Els criteris actuals utilitzats per al diagnòstic de l'FM (ACR,1990) plantegen algunes limitacions (es fonamenten en dades subjectives com el dolor referit pel pacient, punts predefinits, punt de tall arbitrari, etc.). Per donar resposta a aquestes limitacions s'han proposat uns nous criteris preliminars que deixen de banda el recompte de punts dolorosos i contemplen la valoració quantitativa del dolor generalitzat i d'altres manifestacions fonamentals de l'FM com cansament, son no reparador, símptomes cognitius i orgànics⁹¹. No obstant això, abans d'aplicar-los es necessiten estudis de validació.

Recomanacions

✓	Per diagnosticar l'FM en adults es recomana emprar els criteris de classificació de l'American College of Rheumatology (ACR), de 1990.
✓	Existeixen els criteris de Yunus (1985) per al diagnòstic clínic de l'FM juvenil. No obstant això, des del punt de vista pràctic, utilitzar els criteris de l'ACR, de 1990. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.

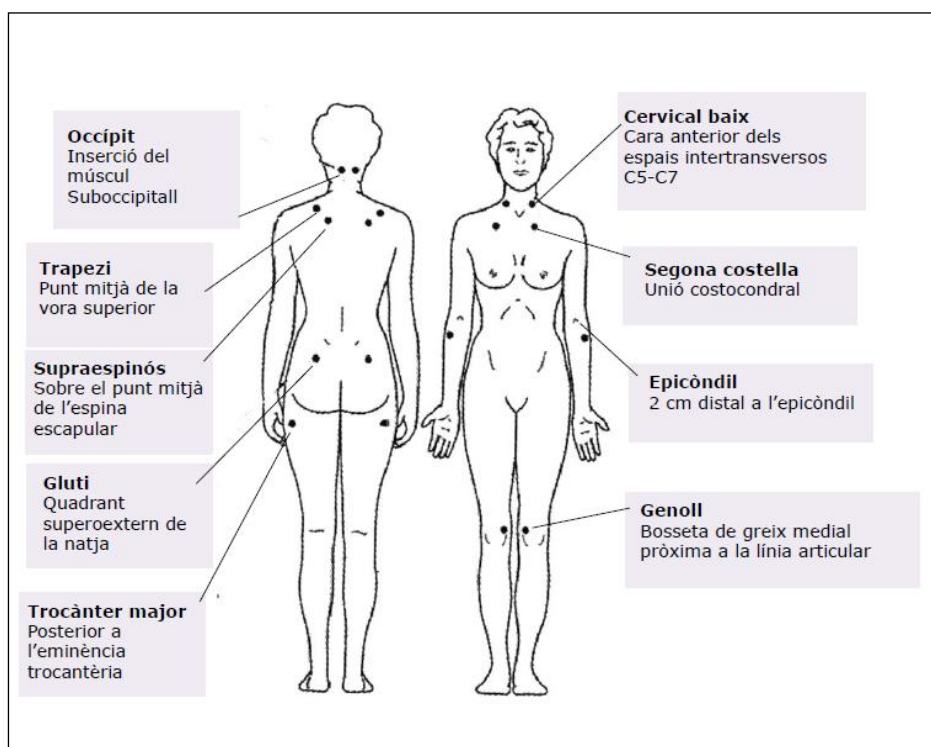
Taula 2. Criteris de classificació de l'ACR,1990⁸⁹ per a l'FM

Presència dels dos fets següents:

1. Història de dolor generalitzat de més de tres mesos de durada i que afecta, com a mínim, tres dels quatre quadrants del cos (hemicòs dret i esquerre per sobre i per sota de la cintura). A més, s'ha de referir dolor a l'esquelet axial (columna cervical, dorsal, lumbar i paret toràcica anterior).
2. Dolor a la pressió^a d'almenys 11 dels 18 punts (9 parells) que corresponen a àrees molt sensibles per a estímuls mecànics, és a dir, amb baix lliandar per al dolor mecànic:
 - Insercions occipitals dels músculs suboccipitals
 - Projecció cervical anterior dels espais intertransversals C5-C7
 - Punt mitjà de la vora superior del trapezi
 - Origen del supraespinós
 - Segona unió condroesternal
 - 2 cm distalment a l'epicòndil
 - Quadrant superior extern de la natja
 - Cara posterior del trocànter major
 - Coixinet adipós de la cara interna del genoll

a L'exploració d'un punt sensible es considera positiva si el pacient refereix que la maniobra li resulta dolorosa. Per a la palpació digital dels punts sensibles, cal aplicar una força de 4Kg (l'ungla del dit de l'explorador es torna blanca).

Figura 1. Localització dels punts dolorosos en l'FM (ACR, 1990)



Taula 3. Criteris diagnòstics de Yunus⁹⁰

Presència dels criteris següents:

Criteris majors:

- Dolor crònic generalitzat de més de tres mesos de durada que afecta, com a mínim, tres regions del cos
- Absència d'altra condició o causa (artritis, trauma, etc.)
- Resultats test normals
- Cinc punts sensibles

Criteris menors:

- Ansietat o tensió cròniques
- Fatiga
- Trastorns del son
- Mal de cap crònic
- Síndrome d'intestí irritable
- Entumiment
- Modulació del dolor per activitat física
- Modulació del dolor per factors ambientals
- Modulació del dolor per ansietat i/o estrès

1.2. Quins són els criteris diagnòstics vigents per a l'SFC?

L'any 1988, Holmes et al. i el Center for Disease Control and Prevention (CDC) van proposar els primers criteris diagnòstics de l'SFC. Posteriorment, es van desenvolupar els del National Institute of Health, 1992⁹², els australians, 1990⁸⁴, els d'Oxford, 1991⁹³, i els canadencs, 2003⁹⁴. Malgrat la vigència de tots, la definició de cas d'SFC segons els criteris de Fukuda, 1994⁹⁵, és la que gaudeix de major acceptació internacional (consens) en la pràctica clínica i en la recerca clínica i epidemiològica, per la qual cosa reben també el nom de «criteris internacionals»⁹⁵.

Segons els criteris de Fukuda, 1994, un cas d'SFC es defineix per la presència de fatiga amb un inici definit que no s'alleugereix amb el descans més uns determinats símptomes, tots persistents durant sis mesos o més i d'inici posterior a la presentació de la fatiga (**Taula 4**). Amb aquests criteris, s'incrementava la validesa diagnòstica, s'homogeneïtzava el diagnòstic clínic i servien de base per a la recerca.

Per diagnosticar l'SFC en nens i adolescents, hi ha els criteris de Jason, 2007⁹⁶, desenvolupats per l'International Association of Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Pediatric Case Definition Working Group for a CFS. Aquests criteris es basen principalment en la presència d'una fatiga patològica, un patró d'altres símptomes i l'exclusió d'altres malalties fatigants.

Recomanacions

✓	Per diagnosticar l'SFC en adults es recomana emprar els criteris diagnòstics internacionals o de Fukuda, 1994. Aquests criteris fan referència a la no-presència d'altres entitats per diagnosticar SFC.
✓	Existeixen els criteris de Jason, 2007, per al diagnòstic clínic de l'SFC en nens i adolescents. No obstant això, des del punt de vista pràctic, es recomana utilitzar els criteris de Fukuda, 1994. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.

Taula 4. Criteris diagnòstics de Fukuda, 1994⁹⁵, per a SFC

Es requereix la presència dels dos criteris següents:

1. Fatiga crònica persistent (sis mesos com a mínim), o intermitent, no explicada, que es presenta de nou o amb un inici definit, i que no és el resultat d'esforços recents; no millora clarament amb el descans i ocasiona una reducció considerable dels nivells previstos d'activitat quotidiana de la persona afectada.
2. Exclusió d'altres malalties potencialment causants de fatiga crònica. De forma concurrent, han d'estar presents quatre o més signes o símptomes dels que es relacionen a continuació, tots amb una durada de sis o més mesos, i posteriors a la presentació de la fatiga (més de quatre dels vuit signes o símptomes):
 - Trastorns de concentració o memòria
 - Odinofàgia
 - Adenopaties axil·lars o cervicals doloroses
 - Miàlgies
 - Poliartràlgies sense signes inflamatoris
 - Cefalea d'inici recent o de característiques diferents del que és habitual
 - Son no reparador
 - Malestar postesforç de durada superior a 24 h.

1.3. Quina és l'eficàcia/efectivitat i seguretat dels tractaments disponibles per a les persones diagnosticades d'FM?

1.3.1. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'FM

En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat Reial decret 1015/2009, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica, sent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

1.3.1.1. ANTIDEPRESSIUS

Tan sol s'ha identificat un ACA comparatiu (*head-to-head*) entre amitriptilina i ciclobenzaprina en el tractament d'FM^d. Els seus resultats indiquen que no hi ha diferències estadísticament significatives entre ambdós fàrmacs en la reducció del dolor i dels trastorns del son.

Una MA (2009)¹ de qualitat moderada (1+) inclou divuit ACA que comparen l'eficàcia dels diferents grups d'antidepressius amb placebo (antidepressius tricíclics [ATC], els inhibidors de la recaptació dual de la noradrenalina i la serotonina [IRNS], els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina [ISRS] i els inhibidors de la monoamino-oxidasa [IMAO], en el tractament de l'FM). La mitjana de durada dels ACA és de vuit setmanes, i no se'n va realitzar seguiment. Els autors descriuen que hi ha força evidència sobre l'eficàcia dels antidepressius en la reducció del dolor en pacients amb FM: ATC (amitriptilina [DSM: -1,64; IC 95%: -2,57 a -0,71 p<0,001]); IRNS (milnacipran i duloxetina [DSM: -0,36, IC 95%: -0,46 a -0,25; p<0,001]), ISRS (fluoxetina, paroxetina [DSM -0,39; IC 95% -0,77 a -0,01; p=0,04]) i

^d Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994 Jan;37(1):32–409).

IMAO (monoclemda, pirlindole [DSM: -0,54; IC 95%: -1,02 a -0,07; p=0,03]). L'amitriptilina i la duloxetina també tenien un efecte significatiu en la millora del son (p<0,001). L'amitriptilina produeix també un efecte favorable en la fatiga (DSM:-1,12; IC 85%:-1,87 a -0,38; p=0,003). Els autors conclouen que els antidepressius són eficaços en el tractament de l'FM i que els ATC i els IRNS tenen major efecte. No és possible determinar l'efectivitat dels antidepressius en homes ja que el 98% dels pacients inclosos en la MA eren dones.

Els ATC són freqüentment utilitzats en el tractament inicial de pacients amb FM; diversos ACA demostren que entre el 25 al 45% dels pacients tenen una considerable millora amb aquest tractament. Tanmateix, el seu ús és limitat per l'elevada presència d'efectes adversos i la disminució de la seva efectivitat amb el temps en alguns pacients¹⁴.

Amitriptilina (ATC). Les dosis d'amitriptilina estudiades són 25 mg i 50 mg, més baixes que les utilitzades en el tractament de la depressió. S'administra una sola dosi abans d'anar a dormir. Un important inconvenient és la freqüència d'efectes adversos, fins i tot a baixes dosis (somnolència, boca seca, trastorns gastrointestinals, guany de pes i retenció de líquids). Aquests efectes adversos i la possible cardiotoxicitat en limiten l'ús en pacients ancians¹⁴. Una MA (2009)¹ de qualitat moderada (1+) que inclou set ACA d'amitriptilina (Carette,1986 i 1995; Kempenaers,1994; Ginsberg,1996; Goldenberg,1996; Hannonen,1996; Heymann, 2001) posa de manifest que hi ha evidència consistent a favor de l'eficàcia d'amitriptilina a dosis de 25 a 50 mg/d sobre el dolor (DSM:-1,64; IC 95%: -2,57 a -0,71), el son (DSM: -1,84; IC 95%: -2,62 a -1,06) i la fatiga (DSM:-1,12; IC 95%:-1,87 a -0,38; p=0,003) en pacients adults amb FM (p<0,001).

Recomanacions

A	L'amitriptilina redueix el dolor i la fatiga i millora el son, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes de l'FM.
✓	Els efectes adversos de l'amitriptilina en limiten l'ús especialment en majors de 65 anys.

Ciclobenzaprina. La ciclobenzaprina és un relaxant muscular que té una estructura i acció similar als ATC. Han estat estudiades dosis diferents: 10 mg al matí i 20 mg a la nit, 10 mg tres vegades al dia i 10 mg al matí i 30 mg a la tarda. El tractament comença normalment amb 10 mg abans d'anar a dormir i augmenta fins a una dosi major segons cada pacient¹⁴. L'evidència més rellevant sobre aquest fàrmac és una MA de cinc ACA (2004)² (n=312) de qualitat moderada (1+) que compara l'eficàcia del tractament amb ciclobenzaprina vs. placebo durant una mitjana de sis setmanes de tractament. Les dosis utilitzades als ACA eren variables (10-40mg/d). Els pacients tractats amb ciclobenzaprina tenien una millora global tres vegades més gran que el grup control (OR=3,0; IC 95% 1,6 a 5,6), amb millores moderades en el son i el dolor i sense cap millora en el cansament o punts sensibles.

Recomanacions

A	La ciclobenzaprina redueix el dolor i millora el son, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes de l'FM.
----------	---

Duloxetina (IRNS). La seva eficàcia va ser inicialment demostrada en dos estudis multicèntrics de dotze setmanes de durada (Arnold et al., 2004 i 2005). Més recentment, un ACA (Rusell et al., 2008) realitzat en 520 pacients avalua l'eficàcia d'una dosi diària de 20 mg/dia de duloxetina (N=79), vs. 60 mg/dia (N=150), vs. 120 mg/dia (N=147), vs. placebo (N=144) en pacients amb FM durant sis mesos de tractament. Aquest estudi va demostrar el benefici d'aquest fàrmac a llarg termini. La duloxetina a dosis de 60mg/d i 120mg/d redueix de forma significativa el dolor als tres i sis mesos de tractament, i es comença a observar aquesta millora durant la primera setmana de teràpia ($p<0,05$). La duloxetina també millora el son, l'estat d'ànim i la qualitat de vida. No té efecte sobre la fatiga general dels pacients encara que millora la fatiga mental. Els efectes adversos més freqüents són nàusees, mal de cap, sequedat de boca i, generalment, apareixen als tres primers mesos de tractament¹⁴.

Un recent ACA (2009)³ de qualitat moderada (1+) avalua l'eficàcia i seguretat de les dosis de 60 i 120 mg/d de duloxetina en el tractament de pacients adults amb FM (n=350, 96% dones). És un estudi de fase III, de seixanta setmanes de durada que inclou vuit setmanes d'estudi obert i 52 setmanes d'estudi aleatoritzat a doble cec. Els pacients prenen 30 mg/d de duloxetina durant la primera setmana, les set setmanes següents prenen 60 mg/d i, després, són aleatoritzats per rebre 60 o 120 mg/d. El grup tractat amb 60 mg de duloxetina va obtenir una millora significativament major en el nombre de punts dolorosos (DSM:-1,92 vs. -0,22) i el funcionament global (DSM:1,79 vs. 1,93) comparat al de 120 mg. Durant la fase oberta es va observar una millora significativa en el dolor i la seva disminució contínua durant les 52 setmanes de la fase d'emascament. Dels 350 pacients que van ingressar en l'estudi, 74 (21%) el van abandonar per efectes adversos: insomni, vòmits, diarrea, nàusea i mareig. L'absència de grup placebo en l'estudi debilita els resultats fent més evidents els abandonaments per efectes adversos. La seguretat i tolerabilitat de la duloxetina a dosis de fins a 120 mg/d durant tractaments de més de seixanta setmanes és semblant a la d'altres indicacions del seu ús.

En una RS (2009)⁴ de qualitat alta (1++) amb l'objectiu de descriure la seguretat de la duloxetina a curt i llarg termini en el tractament de pacients adults amb FM (n=1411), es van identificar cinc estudis: quatre ACA (Arnold 2004, 2005; Rusell 2008; Chapell 2008) i un estudi obert de seguretat realitzat durant un any (Chapell 2009). Tots els estudis van avaluar-ne la seguretat partint de les taxes d'abandonament i taxa d'efectes adversos. El 41,4% dels pacients amb duloxetina i el 42,2 % amb placebo van discontinuar el tractament a curt termini (3-6 mesos) per algun motiu. El 19,5% del grup amb duloxetina i l'11,8% del grup amb placebo van discontinuar el tractament pels efectes adversos a curt termini. La discontinuació als sis mesos va ser de 44,9% i de 21,1% al cap de l'any en el grup tractat amb duloxetina; no es presenten dades del grup placebo. A curt termini, els principals efectes adversos van ser nàusea, mal de cap, boca seca i insomni. La duloxetina a dosis de 20 a 120 mg/d va demostrar un perfil similar de seguretat i tolerabilitat en el tractament de la FM.

La MA (2009)¹ de qualitat moderada (1+) que inclou tres ACA (Arnold 2004, 2005, Rusell, 2008) troba evidència consistent a favor de l'eficàcia de la duloxetina a dosis de 60 a 120 mg/d sobre el dolor i el son ($p<0,001$), en pacients adults amb FM.

Recomanacions

A	La duloxetina redueix el dolor i millora el son i el funcionament global, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes en pacients amb FM.
✓	S'ha de supervisar la possibilitat d'efectes adversos a l'inici del tractament amb duloxetina

Milnacipran. El milnacipran no està comercialitzat a Espanya (14/12/2010). No obstant això, té indicació aprovada per l'FDA (EUA) per ser utilitzat en pacients amb FM. Són dos els estudis clínics que demostren el seu efecte per reduir el dolor. Un és un estudi pivot (2008) de qualitat moderada (1+)⁹⁷ realitzat en pacients adults, majoritàriament dones amb FM, que compara l'eficàcia del milnacipran a 100 mg/dia (n=401) vs. 200 mg/dia (n=401) vs. placebo (n=405) durant quinze setmanes. Passat aquest termini, s'observa una millora significativa en el dolor (milnacipran 100 mg/d: 44,3%, p=0,001; milnacipran 200mg/d: 43,3%, p=0,001) i en el funcionament global (milnacipran 100 mg/d: OR=1,94; IC 95%: 1,37 a 2,74; milnacipran 200 mg/d: OR=2,19; IC 95%:1,55 a 3,11) comparat amb placebo. Els efectes adversos són majors en els pacients tractats amb milnacipran (placebo: 9,5%, milnacipran 200 mg/d: 24%, i milnacipran 100 mg/d:19%); els més comuns són nàusees, cefalea i constipació. L'altre estudi pivot és un ACA de qualitat moderada (1+)(2009)⁹⁸ realitzat en 888 pacients adults amb FM (96% dones), que van rebre durant quinze o 27 setmanes milnacipran 100 mg/d (n=224), milnacipran 200 mg /d (n=441) o placebo (n=223). Va obtenir resultats similars a l'estudi anterior. S'observà una millora del dolor estadísticament significativa a les 27 setmanes en el grup amb milnacipran 200 mg/d comparat amb el grup placebo (25,6% vs. 18,4%; p=0,034); les diferències en el grup de 100 mg/d no és significativa. La millora en l'estat general del pacient és estadísticament significativa en ambdues dosis a les quinze setmanes (DSM: -0,40, IC 95%: -0n69, a -0n10; p=0,009) i (DSM: 0,42, IC 95%: -0,67, a -0.18; p=0.001) respectivament. A la setmana 27 tan sols el grup amb 200 mg/d va obtenir resultats significatius (DSM: -0.48, IC95% -0,75 a -0,21; p=<0,001). Als sis mesos, el 42,3% dels pacients abandona l'estudi: per efectes adversos (10,3% placebo, 19,6% milnacipran 100 mg/d, 27% milnacipran 200 mg/d). L'efecte advers més comú va ser la nàusea.

Fluoxetina (ISRS). Hi ha evidència contradictòria sobre l'eficàcia de la fluoxetina en el tractament de l'FM. Un ACA (1994)⁷ no troba diferència entre una dosi fixa de fluoxetina (20 mg/d) comparada amb placebo. Un altre ACA (2002)⁶ troba un efecte significatiu en la reducció del dolor a dosis esglaonades des de 20 a 80 mg/d.

Una MA més recent de Häuser et al.¹ de qualitat moderada (1+) amb els dos ACA anteriors^{7, 6} més un tercer ACA (1996)⁵ troba evidència consistent a favor de l'eficàcia de fluoxetina a dosis de 20-80 g/d sobre el dolor (p<0,04).

Recomanacions

A	No és possible recomanar la fluoxetina per al tractament del dolor en els pacients amb FM ja que l'evidència sobre el seu efecte mostra resultats contradictoris.
----------	---

Altres ISRS. El més gran estudi realitzat fins a la data (Patkard et al., 2007) compara en 116 pacients amb FM una dosi esglaonada de paroxetina (12,5 mg/d a 62,5 mg/d) amb placebo durant dotze setmanes. En aquells pacients que van completar el tractament assignat amb

paroxetina es va obtenir millora en les puntuacions globals del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) comparat amb el grup placebo ($p<0,016$), però l'efecte sobre el dolor no va ser significatiu¹⁴. Dos ACA comparen el tractament amb citalopram 20-40 mg/d entre vuit i setze setmanes amb placebo i no troben cap benefici en pacients amb FM (Noregaard et al., 1995; Anderberg et al., 2000).

Combinació d'antidepressius. Una opció raonable en pacients amb FM i comportament depressiu és utilitzar la combinació d'ATC i ISRS o bé un inhibidor dual IRNS. Un estudi (1996)⁵ descriu que la combinació de 20 mg de fluoxetina al matí i 25 mg d'amitriptilina en llevar-se va ser més efectiva que cada medicació utilitzada de manera independent¹⁴.

Resum de l'evidència

Hi ha forta evidència sobre l'eficàcia dels ATC (amitriptilina, ciclobenzaprina) per reduir el dolor i millorar el son, i dels IRNS (duloxetina) per reduir el dolor i millorar el funcionament global en pacients amb FM. L'evidència sobre l'eficàcia de la fluoxetina és contradictòria.

1.3.1.2. ANTICONVULSIVANTS

Pregabalina. Anticonvulsivant de segona generació amb indicació aprovada per l'FDA (EUA) per al tractament de l'FM, però no ha estat aprovat per l'EMEA. Fins ara s'han publicat quatre ACA que informen sobre la seva eficàcia en l'FM. El primer ACA (2005)⁹⁹ valora l'eficàcia i seguretat de diferents dosis de pregabalina (150 mg, 300 mg o 450 mg/d) en 529 pacients (91% dones) amb FM i la compara amb placebo durant vuit setmanes. La pregabalina a dosi de 450 mg/d redueix significativament la intensitat del dolor comparada amb placebo ($p=0,003$). A dosis de 300 mg i 150 mg diaris, millora el son, la fatiga i la qualitat de vida¹⁴.

Un segon ACA (2008)⁸ de qualitat moderada (1+) realitzat en 798 pacients (94% dones) amb FM compara dosis diàries de 300, 450 o 600 mg (administrades en dues vegades) de pregabalina amb placebo durant tretze setmanes de tractament. Els grups tractats redueixen significativament el dolor (DSM: 300mg: -0,43; DSM: 450mg: -0,47; DSM: 600mg: -0,66; $p<0,05$). Els efectes adversos incrementen amb la dosi; els més freqüents són somnolència, vertígens, augment de pes i mareigs.

Un tercer ACA (2008)⁹ de qualitat moderada (1+) realitzat en 750 pacients amb FM (95% dones) compara l'eficàcia de la pregabalina a dosis diàries de 300 mg/d, 450 mg/d, 600 mg/d, vs. placebo (administrats en dues vegades) durant catorze setmanes. Tots els grups tractats redueixen el dolor significativament comparats amb el grup placebo (DSM: 300mg: -0,71; DSM: 450mg: -1,40; DSM: 600mg: -1,41; $p<0,001$)

La durabilitat de l'efecte del tractament va ser estudiada en un ACA recent de qualitat moderada (1+) (2008)¹⁰ de sis mesos de duració ($n=1051$, 93% dones). L'estudi inclou una fase oberta de sis setmanes en la qual els pacients van ser tractats amb dosis de 300, 450, o 600 mg/d. Aquests pacients ($n=566$), que van respondre al tractament (reducció del dolor $>50\%$), van ser randomitzats a continuar amb el tractament (300, 450, o 600 mg/d) o rebre placebo per 26 setmanes addicionals, i es va mesurar la disminució de resposta al tractament amb el transcurs del temps. El grup placebo va obtenir una major disminució de

resposta al tractament (61%) comparat amb els grups tractats amb pregabalina (32%) ($p < 0,0001$).

Gabapentina. L'eficàcia i seguretat de la gabapentina va ser informada en un ACA (2007)¹¹ realitzat en 150 pacients (90% dones) amb FM que van rebre gabapentina 1.200 mg/d a 2.400 mg/d o placebo administrat tres vegades al dia durant dotze setmanes. La diferència en la mitjana de les puntuacions del dolor entre els grups tractats i no tractats va ser significativa ($p < 0,014$). La gabapentina va ser generalment ben tolerada i els efectes adversos més comuns van ser vertígens, mareigs, guany de pes i sedació¹⁴.

Una MA (2009)¹² de qualitat moderada (1+) estudia l'eficàcia de la gabapentina i la pregabalina en l'FM. S'inclouen els quatre estudis de pregabalina (un estudi a dosis de 150, 300 i 450 mg/d, i tres amb dosis de 300, 450 i 600 mg/d) i l'estudi de gabapentina a dosis de 1.200 a 2.400 mg/d, els mateixos que els descrits abans. Es va trobar forta evidència de l'eficàcia de gabapentina i pregabalina per reduir el dolor (DSM: -0,28, 95% CI -0,36, -0,20; $p < 0,001$) i millorar el son (DSM: -0,39, 95% CI -0,48, -0,39; $p < 0,001$). No hi ha un efecte favorable per a la depressió, l'ansietat i la fatiga. La incidència d'alguns efectes adversos augmenta amb la dosi de pregabalina.

Resum de l'evidència

Hi ha un volum d'evidència considerable que demostra l'eficàcia del tractament amb pregabalina per reduir el dolor i el son en pacients amb FM. L'evidència sobre la eficàcia de la gabapentina en el tractament de pacients amb FM és insuficient. És necessari realitzar més estudis per confirmar-ne l'efecte en la reducció del dolor.

Recomanacions

A	Hi ha forta evidència sobre l'efecte de la pregabalina en la reducció del dolor en els pacients amb FM i, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquest símptoma.
✓	Quan es prescriu la pregabalina són freqüents els mareigs i els vertígens fins que s'assoleix la dosi terapèutica. Per tant, es recomana iniciar el tractament amb dosis baixes i augmentar-les progressivament fins a arribar a la dosi terapèutica.
C	No hi ha suficient evidència per recomanar la gabapentina en el tractament del dolor de l'FM.

1.3.1.3. ANALGÈSICS

Tramadol. Analgèsics com el tramadol i l'acetaminofèn, sols o combinats, poden ser eficaços per millorar el dolor en pacients amb FM. Un ACA de baixa qualitat (1-) (Biasi 1998) realitzat en dotze pacients amb FM presenta una reducció del 20,6% en els pacients tractats amb 100 mg de tramadol, i 19,8% d'increment al dolor en el grup placebo. L'eficàcia de la combinació de 37,5 mg de tramadol i 325 mg d'acetaminofèn (quatre vegades al dia) vs. placebo va ser demostrada en un ACA realitzat en 315 pacients amb FM (2003)¹³ de qualitat moderada (1+). Els pacients tractats van reduir el dolor en forma significativa comparats amb el grup placebo (35% vs. 18%; $p < 0,05$). Els efectes adversos més freqüents són nàusees, vertígens, somnolència i estrenyiment. Aquesta combinació d'analgèsics podrien ser utilitzats en pacients que no responen a altres tractaments.

Recomanacions

B	Hi ha evidència sobre l'efecte beneficiós del tramadol pel maneig del dolor, com a fàrmac únic o combinat amb paracetamol.
✓	El tramadol a dosis terapèutiques, com tots els opioides, pot presentar efectes adversos en el sistema nerviós central i estrenyiment.

1.3.1.4. ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROÏDALS (AINE)

No hi ha evidència que la inflamació del teixit estigui present en pacients amb FM, per tant, no és sorprenent que els antiinflamatoris no siguin efectius en el tractament d'aquestes patologies. Dosis terapèutica de naproxèn i ibuprofè van donar resultats similars al placebo en diferents assaigs clínics¹⁴.

Recomanacions

D	No es recomanen els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) per al tractament dels símptomes de l'FM per falta d'evidència sobre el seu efecte beneficiós.
----------	---

1.3.1.5. GLUCOCORTICOIDES

Els glucocorticoides tampoc no són efectius i, a més, s'ha de considerar la importància dels seus efectes adversos quan s'administren crònicament¹⁴.

Recomanacions

D	No es recomanen els glucocorticoides per al tractament dels símptomes de l'FM per falta d'evidència sobre el seu efecte beneficiós, i s'alerta que el seu ús continuat provoca amb freqüència efectes secundaris.
----------	---

1.3.1.6. ALTRES

Lidocaïna injectable. Un ACA (2009)¹⁵ de qualitat baixa (1-) avalua l'efecte d'una sola injecció de lidocaïna (50 mg) en la hiperalgèsia en pacients amb FM. Els pacients rebien una injecció de 5 ml de lidocaïna a l'1% (n=26) o una injecció de solució salina al 0,9% (n=22). El lloc de la injecció és el TapM (punt dolorós). Cinc minuts després de la injecció, s'observa l'efecte amb la prova dels punts dolorosos i de calor. Una sola injecció de lidocaïna en pacients amb FM provoca una disminució d'hiperalgèsia mecànica i també una reducció distal secundària de la calor (p<0,001). La conclusió dels autors és que les injeccions de lidocaïna redueixen la hiperalgèsia distal en pacients amb FM.

Opioides majors, ketamina i ozonoteràpia. Els opioides majors (morfina, oxicodona, buprenorfina i fentanil), la ketamina i l'ozonoteràpia són intervencions terapèutiques cada vegada més utilitzats per al tractament del dolor crònic, però no existeix actualment cap ACA que en demostrï l'eficàcia en pacients amb FM.

Hormona del creixement. Un ACA (2007)¹⁰⁰ realitzat en 24 dones adultes amb FM amb nivells anormals d'hormona de creixement (HC) expressats com baixos nivells sèrics de l'FCI-1 (factor de creixement insulina like) compara un grup amb tractament estàndard (exercici, teràpia psicològica, tractament farmacològic) més 0,0125 mg/kg/d d'HC vs. grup control (tractament estàndard). El grup amb l'addició d'HC va reduir un 60% els punts de

dolor comparat amb el de control (DSM: $3,25 \pm 0,8$ vs. $8,25 \pm 0,9$; $p < 0,05$). Els resultats van ser significatius també per a la disminució del dolor i la fatiga ($p < 0,05$). L'administració d'HC no va produir efectes adversos. Els autors conclouen que l'addició d'HC al tractament estàndard en dones amb FM i nivells deficients d'HC va ser beneficiós.

Oxibat o gamma-hidroxi-butirat (GHB). El GHB és un fàrmac sedant que pot tenir efectes beneficiosos sobre el son i el dolor. Un ACA recent (2009)¹⁰¹ de qualitat baixa (1-) realitzat en 188 pacients amb FM compara l'eficàcia del GHB a 4,5g/d (n=58) vs. GHB 6g/d (n=66) vs. placebo (n=64) per disminuir els símptomes de FM durant vuit setmanes. El grup tractat redueix la intensitat del dolor significativament comparat amb el grup placebo (4,5 g/nit $p=0,04$; 6g/nit $p=0,03$). També hi va haver canvis significatius en la millora del son ($p=0,004$; 4,5g/nit $p=0,004$; 6mg/nit; $p=0,003$) i la disminució de la fatiga (en ambdós grups $p=0,005$). 22 pacients van abandonar per efectes adversos lleus: nàusea, vòmit, vertigen, palpitació, pruija, ansietat i depressió, entre d'altres. La teràpia amb GHB va ser ben tolerada i millorà els símptomes d'FM. Hi ha informes de casos que declaren dependència física i l'ús il·lícit de la GHB en excés. Cal destacar que, en l'estudi de Russell, quan el criteri de millora del dolor s'amplia del 20-30% fins a una reducció del 50% en l'Escala Visual Analògica (EVA), el nombre de pacients que millora amb el fàrmac no és significativament superior als que milloren amb el placebo. Altres dubtes sobre l'estudi són la seva aplicació en la pràctica clínica real, ja que els pacients han d'abstenir-se dels opiacis, antidepressius, relaxants musculars i alcohol, i necessiten una dosi nocturna que fracciona el son, i la generalització dels resultats (l'estudi aplica fins a vint criteris d'exclusió)¹⁰².

Modafinil. El modafinil és un neuroestimulador de mecanisme d'acció desconegut encara que comparteix algunes de les seves propietats amb l'amfetamina i el metilfenidat, utilitzat en el tractament de la narcolepsia. Hi ha dos estudis que informen d'efectes beneficiosos del modafinil en el tractament de l'FM^{103,104} però es tracta d'estudis amb dissenys qüestionables i molt pocs pacients.

Nabilona (cannabinoide) oral. Un ACA (2008)¹⁰⁵ de qualitat alta (1++) compara l'eficàcia de la nabilona (0,5 mg/nit) vs. placebo durant una setmana de tractament en vint dones adultes amb FM. Les pacients són estudiades a les dues i quatre setmanes. No s'observen diferències significatives a les dues setmanes, no obstant això, a les quatre setmanes s'observa una millora en les puntuacions del dolor en el grup tractat ($p < 0,02$). Aquest estudi perd potència pel baix nombre de participants i la curta durada del tractament.

Resum de l'evidència

L'evidència sobre l'eficàcia del cànnabis oral i de la lidocaïna injectable en el tractament de l'FM és escassa i, per tant, no se'n pot extreure cap conclusió. La nabilona no està comercialitzada a l'Estat espanyol. No hi ha ACA que demostrï l'efecte beneficiós dels opioïdes majors, la ketamina i l'ozonoteràpia.

Recomanacions

C	No hi ha suficient evidència per recomanar la lidocaïna injectable per al tractament dels símptomes de l'FM.
D	No hi ha prou evidència per recomanar els opioïdes majors, la ketamina ni l'ozonoteràpia per al tractament dels símptomes de l'FM.

1.3.2. TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

1.3.2.1. TERÀPIA COGNITIVOCONDUCTUAL (TCC)

Un ACA¹⁷ de qualitat moderada (1+) compara la TCC vs. teràpia conductual-operant (TCO) vs. grup control (discussions guiades pel terapeuta sobre la malaltia). Als dotze mesos de seguiment, els pacients dels grups amb TCC i TCO van experimentar una reducció significativa en la intensitat del dolor (TCC: 53,5%; TCO: 45,2%; grup control: 5%; $p<0,05$) i de l'empitjorament físic (TCC: 58,1%; TCO: 38,1%; grup control: 7,5%; $p<0,05$) comparats amb el grup control. Els autors suggereixen que és important, a l'hora d'utilitzar tractaments psicològics en pacients amb FM, tenir en compte les característiques individuals dels pacients per obtenir millors resultats.

Una RS de les GPC vigents¹⁶ de qualitat moderada (1+) descriu que les GPC de l'American Pain Society (APS), l'European League Against Rheumatism (EULAR) i l'Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWM) coincideixen a adjudicar a la TCC un grau de recomanació A, basant-se en el fet que és l'única intervenció amb moderada evidència que pot tenir un efecte més prolongat en l'atenció d'alguns pacients amb FM.

Resum de l'evidència

Hi ha bona evidència sobre l'efecte beneficiós que la TCC té en la reducció del dolor i el malestar físic en pacients amb FM.

Recomanacions

A	Hi ha suficient evidència sobre l'efecte beneficiós de la teràpia cognitivoconductual (TCC) sobre el control del dolor i malestar físic en els pacients amb l'FM i, per tant, és una intervenció a recomanar en l'atenció d'aquests pacients en la pràctica clínica habitual.
----------	---

1.3.2.2. EXERCICI FÍSIC

Una RS Cochrane de qualitat alta (1++)¹⁸ que inclou 34 ACA avalua l'eficàcia de l'exercici físic en 2.760 pacients adults amb FM (96,4% dones). A partir del sis ACA que estudien l'exercici físic aeròbic (Gowans 2001; Schachter 2003; Wigers 1996; Buckelew 1998; King 2002; Suncan 2004), es realitza una MA comparant l'eficàcia dels programes d'exercici aeròbic vs. grup control sense tractament, a curt termini (6-23 setmanes). Els resultats indiquen que hi ha evidència sobre el fet que l'entrenament aeròbic realitzat amb una intensitat determinada (la que permet obtenir augments en l'estat cardiorespiratori) produeix beneficis significatius en la funció física (diferència estàndard de la mitjana [DSM]: 0,66, Interval de confiança [IC] del 95%: 0,41 a 0,92), i en el benestar general (DSM: 0,49, IC 95%: 0,23 a 0,75) en les persones amb FM. Els resultats observats en el dolor no van ser significatius (DSM: 0,65, IC 95%: -0,09 a 1,39) ni tampoc en els punts sensibles (DSM: 0,23, IC 95%: -0,18 a 0,65). El 0,4% dels pacients van patir efectes adversos lleus relacionats amb l'exercici físic aeròbic. Sobre l'efecte beneficiós dels exercicis d'entrenament de força en la millora dels símptomes de l'FM hi ha evidència limitada a dos ACA de baixa qualitat. Pel que fa als exercicis de flexibilitat, no hi ha suficient evidència.

Dues RS de qualitat alta (2++) de dissenys observacionals, publicades l'any 2008 pel grup canadenc Ottawa Panel Evidence-based Clinical Practice Guidelines, una sobre exercici aeròbic¹⁹ i l'altra sobre exercici d'entrenament de força muscular²⁰, recomanen indicar tots

dos tipus d'exercici en pacients amb FM. No obstant això, els estudis revisats són de baixa qualitat i, en el cas particular dels programes d'exercicis d'entrenament de força muscular, és necessària més investigació sobre el seu benefici per millorar el dolor, la força muscular, la qualitat de vida i del son.

Dos ACA publicats posteriorment de qualitat baixa (1-) presenten dades sobre l'eficàcia de l'exercici físic. L'ACA de Bircan, 2008²³ va realitzar-se en 28 dones adultes amb FM i compara l'eficàcia de programes d'exercici físic aeròbic vs. entrenament de força muscular, durant vuit setmanes de tractament. Ambdós tipus de programes produeixen reduccions en el dolor (64%), el trastorn del son (73%) i els punts sensibles dels pacients (78%) en comparació amb el grup control ($p < 0,05$). L'altra ACA de Valkeinen, 2008²² és el primer que aplica l'entrenament simultani de força i resistència en dones postmenopàusiques amb FM ($n=180$) i el compara amb grup control sense entrenament. Els resultats van mostrar una millora significativa en comparació amb el grup control en el rendiment aeròbic (9%, $p < 0,001$), la força muscular (2%, $p < 0,043$), la fatiga (37%, $p < 0,038$) i el dolor (37%, $p < 0,039$).

Un tercer ACA, Alentorn-Geli E, 2008²¹, també de qualitat baixa (1-), va realitzar-se en 36 dones amb diagnòstic d'FM comparant un programa d'exercici físic aeròbic amb estiraments vs. un programa d'exercici físic aeròbic realitzat sobre una plataforma que genera vibracions (*Whole-body vibration*) vs. un grup control sense tractament. Després de sis setmanes de tractament, el dolor i la fatiga van ser significativament inferiors en el grup que utilitzava la vibració en comparació amb els altres dos grups ($p < 0,0001$). Els resultats suggereixen que un programa tradicional de sis setmanes d'exercici físic aeròbic amb vibració addicional redueix el dolor i la fatiga.

Resum de l'evidència

Hi ha suficient evidència sobre l'eficàcia dels programes d'exercici físic aeròbic en el tractament dels símptomes de l'FM. Hi ha evidència que afegir teràpia vibratòria pot millorar els resultats dels programes d'exercici físic. L'evidència dels programes d'entrenament de força i de flexibilitat sembla positiva però és insuficient per recomanar-los. Quant a la seguretat, només la RS Cochrane d'ACA (1++)¹⁸ presenta dades d'efectes adversos lleus en el grup d'exercicis físics aeròbics.

Recomanacions

B	Hi ha suficient evidència per recomanar els programes d'exercici físic aeròbic (o cardiovascular) regulars, adaptats a les característiques dels pacients i a l'evolució de la malaltia en el maneig de pacients amb FM.
✓	S'aconsella que l'exercici físic que realitzin els pacients amb FM estigui inicialment supervisat. També s'alerta sobre el fet de realitzar un sobreesforç excessiu, que pot empitjorar l'evolució de la l'FM.

1.3.2.3. EXERCICI FÍSIC EN PISCINA D'AIGUA CALENTA I ALTRES MODALITATS

En la RS de GPC¹⁶ de qualitat moderada (1+) disponibles sobre l'atenció a l'FM, les tres guies incloses (APS, EULAR i AWM) coincideixen a recomanar l'exercici físic en una piscina d'aigua calenta amb un grau de recomanació B.

Posteriorment, un ACA²⁴ de qualitat baixa (1-) compara l'exercici amb entrenament supervisat en una piscina d'aigua calenta (a 33 °C) fins al pit/tres vegades/setmana/vuit

mesos vs. un grup control inactiu. Després de vuit mesos, el grup de tractament amb exercicis millora la funció física (20%), el dolor (8%), la rigidesa (53%), l'ansietat (41%) i la depressió (27%) en comparació amb el grup control ($p<0,04$).

En un altre ACA²⁶ de qualitat moderada (1+) realitzat en 60 dones es compara el mateix programa d'exercici amb entrenament supervisat en una piscina d'aigua calenta amb una durada de setze setmanes. El grup de la intervenció va obtenir canvis significatius en el dolor (8%, $p=0,02$), el recompte de punts dolorosos (29%, $p=0,000$), la qualitat del son (16%, $p=0,000$) i la funció cognitiva (26%, $p=0,004$).

L'ACA d'Evoik, 2008²⁵ de qualitat baixa (1-) ($n=63$, 98% dones) compara un programa d'exercici aquàtic en una piscina a 33 °C amb un programa d'exercici aeròbic i d'estirament realitzat al domicili tres vegades per setmana durant 24 setmanes. Es van observar millores clínicament significatives en el dolor (35%, $p=0,000$ i 26% $p=0,003$, respectivament), en els punts sensibles (25%, $p=0,002$ i 20%, $p=0,006$, respectivament) i en la capacitat funcional (12%, $p=0,0002$ i 11%, $p=0,001$, respectivament) fins a la setmana dotze en ambdós grups. Els resultats a llarg termini (a les 24 setmanes) van mostrar una diferència significativa en el dolor en el grup de teràpia aquàtica (43%, $p=0,000$).

De Andrade et al.,²⁷ publiquen un ACA de qualitat moderada (1+) en què es compara un programa d'exercici físic aeròbic en piscina vs. el mateix programa en aigua de mar en 46 dones al Brasil, tres vegades per setmana durant dotze setmanes. Hi va haver una millora estadísticament significativa del dolor (38% i 41%, respectivament), de la fatiga (44% i 51%, respectivament), dels punts sensibles (25% i 30%, respectivament), de l'estat físic (36% i 47%, respectivament) i del mental (43% i 45%, respectivament) en ambdós grups en finalitzar el tractament ($p<0,0001$). Nou pacients en el grup de la piscina van patir dolor muscular i en el grup d'aigua de mar, vuit van patir dolor muscular, dues cremades de primer grau i un cas d'infecció urinària. Els resultats d'aquest estudi mostren que l'exercici aeròbic dins del mar o a l'interior d'una piscina pot reduir significativament els símptomes i millorar la qualitat de vida relacionada amb la salut dels pacients amb FM.

Una recent MA²⁸ publicada l'any 2010 inclou 28 ACA que comparen l'eficàcia d'exercicis aeròbics vs. grup control ($n=2494$). D'aquests, 4 ACA comparen l'exercici aeròbic a terra vs. l'exercici aeròbic dins l'aigua i 3 ACA comparen diferents intensitats d'exercici aeròbic en pacients amb FM. Els exercicis aeròbics van reduir el dolor (DSM: -0,31, $p<0,001$), la fatiga (DSM:-0,22, $p=0,009$) i la depressió (DSM:-0,32, $p=0,002$) i van millorar la qualitat de vida (DSM:-0,40, $p<0,001$) comparats amb els grups controls. Ambdós grups d'exercicis aeròbics a terra i dins l'aigua van ser eficaços per reduir el dolor sense diferència entre si. Els autors conclouen que un programa d'exercicis aeròbics a terra o dins de l'aigua amb intensitat moderada amb una freqüència de dues o tres vegades per setmana durant quatre setmanes són eficaços en pacients amb FM i destaquen la importància de motivar els pacients per millorar l'adherència a l'exercici.

Resum de l'evidència

Els resultats d'eficàcia coincideixen en el fet que un programa d'exercicis d'intensitat moderada a l'altura del pit en una piscina d'aigua calenta (a 33 °C) de forma regular i d'una durada de setze setmanes com a mínim, és viable i eficaç per millorar el funcionament físic i mental en dones amb FM. No obstant això, són necessaris més ACA que demostrin l'eficàcia d'un programa d'exercici físic aeròbic en aigua de mar. Sobre la seguretat, només un ACA va declarar efectes adversos lleus.

Recomanacions

B	Hi ha suficient evidència per recomanar els exercicis físics d'intensitat moderada en una piscina d'aigua calenta de forma regular ja que són eficaços per millorar el dolor i la capacitat funcional del pacient amb FM. No obstant això, no hi ha estudis que demostrin que el benefici de l'aigua calenta sigui superior a l'aigua no calenta. Aquesta intervenció no forma part de la cartera de serveis que el CatSalut ofereix als afectats.
✓	S'aconsella que l'exercici físic en una piscina d'aigua calenta realitzat pels pacients amb FM estigui inicialment supervisat.

1.3.2.4. EDUCACIÓ DEL PACIENT

Hi ha pocs ACA que analitzen de forma aïllada l'eficàcia de l'educació en pacients amb FM. Habitualment aquests programes educatius s'apliquen combinats amb l'exercici físic i les tècniques de relaxació¹⁴. Una RS d'ACA¹⁰⁶ publicada l'any 2004 va concloure que un programa d'educació intensiva és un tractament efectiu en l'FM i que l'efecte es manté entre tres i dotze mesos. La millora després d'aquest programa (entre sis i disset sessions educatives) s'observa en una manifestació o més d'una (dolor, son, fatiga i qualitat de vida).

Els programes educatius han de fer èmfasi en la promoció d'un afrontament actiu de la malaltia, la promoció de l'autoeficàcia i la correcció de la informació que nodreix la indefensió (les creences del tipus «faci el que es faci, la malaltia no canviarà»).

Resum de l'evidència

No hi ha evidència de l'efecte beneficiós de l'educació més enllà d'un any en pacients amb FM i s'haurien de plantejar estratègies de manteniment a llarg termini de la resposta inicial obtinguda. Els experts clínics destaquen que, independentment del nivell d'evidència demostrat als ACA, l'educació cal que sigui el primer pas en el tractament d'un pacient amb FM perquè, des de la seva perspectiva, la informació es considera un dret essencial i, per part del metge, hi ha l'obligació ètica d'informar-lo sobre el diagnòstic i les opcions terapèutiques.

Recomanacions

✓	S'aconsella incloure un programa educatiu sobre la malaltia en tots els pacients afectats d'FM.
---	---

1.3.2.5. TRACTAMENT MULTIDISCIPLINAR

Un MA d'ACA²⁹ publicat l'any 2009 de qualitat alta (1++) va incloure nou ACA que van avaluar l'eficàcia del tractament multidisciplinar, els quals havien d'incloure almenys dues teràpies no farmacològiques, exercici combinat amb una intervenció educativa o amb una de psicològica. L'estudi compara la teràpia multidisciplinar vs. intervenció educativa vs. grup control (llista d'espera o tractament habitual). Existeix forta evidència que diu que el tractament multidisciplinar disminueix el dolor (DSM -0,37; IC 95%: -0,62 a -0,13; p=0,0002), millora la qualitat de vida (DSM: -0,59; IC 95%: -0,90 a -0,27; p=0,002) i l'aptitud física (DSM: 0,30; IC 95%: -0,02 a 0,57; p=0,03). No hi ha evidència suficient sobre si l'efecte de la teràpia multidisciplinar redueix les alteracions del son (p=0,84). Els autors conclouen que existeix una forta evidència que el tractament multidisciplinar té efectes beneficiosos en els símptomes de l'FM en el posttractament, i que aquests beneficis disminueixen amb el transcurs del temps. No hi ha evidència de la seva eficàcia sobre el dolor, la fatiga, el son, la depressió o la qualitat de vida a llarg termini. És important que els pacients siguin motivats per realitzar els exercicis aeròbics i les teràpies psicològiques per mantenir els resultats

positius de la teràpia multidisciplinar. Els autors de la MA conclouen que no existeix actualment en l'àmbit internacional una definició consensuada d'aquesta modalitat de teràpia, però es considera convenient associar-ne tres de diferents (tractaments no farmacològics, a més del tractament farmacològic simptomàtic). No obstant això, la majoria dels estudis només combinen l'exercici físic i la TCC, o l'educació i l'exercici físic.

La RS de GPC¹⁶ de qualitat moderada (1+) descriu que les GPC de l'APS i l'AWM adjudiquen a la teràpia multidisciplinar un grau de recomanació A. La tercera guia, l'ELUAR, no fa recomanacions d'aquest tractament.

L'ACA de Rooks et al., 2007³⁰ de qualitat moderada (1+) compara l'eficàcia de la combinació de dues modalitats d'exercici (aeròbic i de flexibilitat) vs. tres modalitats (exercici aeròbic, de flexibilitat i d'entrenament de força) vs. curs educatiu d'autoajuda vs. una combinació d'entrenament de força, exercicis aeròbic, exercicis de flexibilitat i l'autoajuda. Els resultats en la millora general dels símptomes en els tres grups que inclouen l'exercici van ser significatius (DSM: -8.2, $p=0,003$; DSM: -6.6; $p=0,02$; DSM: -12.7, $p<0,001$, respectivament). La combinació de les tres modalitats d'exercici i el curs d'autoajuda va obtenir una millora general del 25% comparat amb el 0% del grup d'autoajuda sola (DSM: -12.4; IC 95%:-23,1 a -1,7; $p<0,001$). L'estudi descriu que un programa d'exercici estructurat durant una hora, dues vegades a la setmana, que consisteix a caminar, moviments de flexibilitat, amb o sense entrenament de força moderat, millora la funció física en dones amb FM tractades amb medicació. Aquest efecte beneficiós de l'exercici augmenta amb l'addició de la intervenció educativa d'autoajuda. Els autors suggereixen la necessitat d'indicar exercici i educació al pacient amb FM.

Un altre ACA realitzat en un centre català³¹ analitza si afegir TCC a un tractament multidisciplinari (educació, medicació i exercici físic) millora l'eficàcia per reduir els símptomes en 83 dones amb FM. Es van estudiar dos subgrups de pacients amb i sense fatiga. Només van trobar diferències significatives entre les dues intervencions, el subgrup de pacients amb fatiga en la valoració del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (DSM: -2.31, $p=0,021$) i l'estat emocional (DSM: -2,30, $p=0,021$) posttractament. Aquestes diferències es van mantenir al llarg del seguiment (sis mesos).

Resum de l'evidència

El tractament de l'FM és més efectiu si s'associen algunes de les modalitats terapèutiques eficaces anteriorment citades (exercici, TCC, educació del pacient) a més del tractament farmacològic simptomàtic. Aquesta teràpia és important en aquells pacients que per algun motiu no responen a intervencions amb un únic component, ja sigui farmacològic o no farmacològic.

Recomanacions

A

Es recomana la combinació d'exercici físic amb teràpia cognitivoconductual (TCC) o educació a més del tractament farmacològic simptomàtic en el tractament de l'FM, ja que s'ha demostrat eficaç en el maneig del dolor i en la millora de la qualitat de vida i la capacitat física a curt termini.

1.3.2.6. ACUPUNTURA

Un ACA publicat l'any 2008³³ de qualitat moderada (1+) va comparar l'acupuntura combinada amb tractament habitual (antidepressius tricíclics i exercici) vs. tractament habitual en 58 dones amb FM. Aquest estudi va demostrar que en el seguiment als tres mesos, els pacients en el grup d'acupuntura van experimentar una major reducció del dolor després de vint sessions (DSM: 5) que el grup amb tractament habitual (DSM: 8), $p < 0,001$. Als dos anys, les diferències no van ser significatives ($p = 0,05$). És possible que el benefici del tractament observat en aquest ACA fos degut a un efecte sinèrgic de la combinació de l'acupuntura amb els antidepressius. Els autors conclouen que l'acupuntura sembla ser un tractament segur i ben tolerat i l'addició d'acupuntura al tractament habitual per a l'FM pot ser beneficiosa per al dolor i la qualitat de vida durant els tres mesos després de finalitzar el tractament. No obstant això, destaquen la necessitat de realitzar més estudis de qualitat que n'avaluïn l'eficàcia.

Langhorst et al. van publicar al desembre de 2009 una MA³² de qualitat alta (1++) que inclou set ACA (Assefi 2005, Deluze 1992, Harris 2005, Harris 2009, Lautenschla 1989, Martin 2006 i Sprott 1998) realitzats en 385 pacients (95% dones) en tractament amb acupuntura (dos ACA: manual; i cinc ACA: electroacupuntura) vs. grup control (acupuntura simulada) en una mitjana de nou sessions de tractament i 26 setmanes de seguiment. Els autors descriuen que, en finalitzar el tractament amb acupuntura, hi ha evidència d'una petita reducció del dolor (DSM: 0,25; IC 95%: 0,49 a 0,02; $p = 0,04$), però no de la reducció de la fatiga (DSM: 0,04; IC 95%: -0,32 a 0,39; $p = 0,84$), els trastorns del son (DSM: 0,05; IC: 95%: -0,79 a 0,83; $p = 0,91$) o la millora física (DSM: -0,15; IC 95%: -0,61 a 0,91; $p = 0,52$). Aquests efectes no es mantenen a les 26 setmanes de tractament. Els grups amb acupuntura van tenir pocs abandonaments i una bona acceptació per part dels pacients i pocs efectes adversos lleus. Els autors posen de manifest que aquesta tècnica no pot recomanar-se ja que els estudis existents són heterogenis i de qualitat molt diversa, per tant, són necessaris més ACA de qualitat que n'estudiïn l'eficàcia en els símptomes d'aquesta malaltia.

Resum de l'evidència

L'evidència existent sobre l'eficàcia de l'acupuntura en el tractament de pacients amb FM és escassa i contradictòria.

Recomanacions

C	No és possible recomanar l'acupuntura en el tractament de l'FM ja que l'evidència sobre el seu efecte beneficiós no és concloent.
----------	---

1.3.2.7. TERÀPIES ALTERNATIVES

Quiropràxia. Una recent (2009) RS³⁴ de qualitat moderada (1+) identifica quatre ACA que mesuren l'eficàcia del tractament quiropràctic comparat amb grup control. Dos ACA no troben diferències significatives en els símptomes d'FM amb el grup control. El tercer ACA no presenta dades. El quart ACA informa d'una disminució del dolor del 34% en el grup tractat, i del 25% al grup control. Els autors conclouen que, a causa de la molt baixa qualitat metodològica d'aquests estudis, les seves conclusions són inconsistentes.

Resum de l'evidència

L'evidència actual és insuficient per concloure que la quiropràxia és un tractament eficaç per a l'FM.

Recomanacions

C No hi ha suficient evidència per recomanar la quiropràxia en el tractament de l'FM.

Massatge. Un ACA publicat l'any 2009³⁵ de qualitat moderada (1+) compara la teràpia del drenatge limfàtic manual vs. massatge del teixit connectiu en 50 dones adultes amb FM. Les sessions les van realitzar un fisioterapeuta expert, amb una freqüència de cinc vegades per setmana durant tres setmanes. Els resultats demostren que ambdues teràpies poden ser eficaces en la reducció de la intensitat del dolor i l'augment del llinar de dolor a la pressió en aquests pacients (70% vs. 60%, respectivament; $p=0,05$) de manera que millora la qualitat de vida dels mateixos.

Resum de l'evidència

Són necessaris més estudis per concloure que el massatge és eficaç en l'FM.

Recomanacions

C No hi ha suficient evidència per recomanar el massatge en el tractament de l'FM.

Reiki. Un ACA publicat l'any 2008³⁶ de qualitat alta (1++) valora en adults amb FM el tractament amb reiki directe i a distància, realitzat per un mestre de reiki vs. el mateix tractament però simulat, durant vuit setmanes, amb seguiment fins a les vint setmanes. En ambdós grups no es va obtenir millora en el dolor, la fatiga, el funcionament físic ni mental dels pacients amb FM. L'estudi suggereix que el reiki no millora els símptomes dels pacients amb FM.

Resum de l'evidència

Les modalitats de medicina de l'energia com el reiki han de ser estudiades rigorosament abans de ser recomanades per als pacients amb símptomes de dolor crònic.

Recomanacions

C No hi ha suficient evidència per recomanar el reiki en el tractament de l'FM.

Qi gong. Un ACA(2008)³⁸ de qualitat baixa (1-) compara en 57 dones adultes amb FM l'eficàcia del qi gong durant set setmanes amb seguiment de quatre mesos vs. un grup en llista d'espera. Els grups tractats amb qi gong van obtenir una reducció significativa del dolor ($p<0,0001$), millores en la restauració i la qualitat del son ($p<0,0001$), menys ansietat ($p<0,05$) i millora de la qualitat de vida ($p<0,001$) en comparació amb el grup control. També es van trobar resultats de millora significativa per a la depressió ($p<0,01$), la salut psicològica ($p<0,001$) i la salut física ($p<0,01$). Altre ACA (2003)³⁷ de qualitat baixa (1-) realitzat en 128 pacients amb FM, compara l'eficàcia del qi gong combinat amb meditació vs. suport d'educació durant vuit setmanes. L'estudi no troba cap diferència significativa entre grups, per exemple, pel que fa al dolor i els punts sensibles.

Resum de l'evidència

L'evidència disponible sobre l'eficàcia del qi gong en el tractament de pacients amb FM és escassa i amb resultats contradictoris.

Recomanacions

C	No hi ha suficient evidència per recomanar el qi gong en el tractament de l'FM.
----------	---

1.3.2.8. TRACTAMENTS BIOELÈCTRICS

Estimulació magnètica transcranial. Un ACA (2007)³⁹ de qualitat moderada (1+) compara l'efecte de l'estimulació magnètica transcranial en pacients (97% dones) amb FM (n=15) vs. grup control amb estimulació simulada (m=15) en deu sessions durant catorze dies, i un posterior seguiment de 39 dies posttractament. El grup tractat va disminuir significativament el dolor ($p<0,01$) i va millorar la qualitat de vida del pacients dues setmanes després de la finalització del tractament. Els autors conclouen que aquesta tècnica indueix a una disminució del dolor crònic generalitzat i, per tant, pot constituir una alternativa eficaç de tractament analgèsic per a l'FM. Un altre ACA realitzat a Espanya (2009)¹⁰⁷ demostra que l'estimulació magnètica transcranial de baixa freqüència no ha estat més eficaç que l'estimulació magnètica transcranial simulada.

Estimulació transcranial de corrent directe (ETD). Un ACA (2006)⁴⁰ de qualitat moderada (1+) realitzat en 32 dones amb FM compara l'efecte de l'ETD (a 2 mA durant vint minuts al llarg de cinc dies consecutius) sobre l'escorça motora primària vs. L'escorça prefrontal dorsolateral vs. grup control amb estimulació simulada. El grup amb ETD sobre l'escorça motora primària té una millora del dolor significativament més gran en comparació amb els altres grups ($p<0,0001$). Els resultats proporcionen la primera evidència d'un efecte beneficiós de l'ETD en l'FM.

Estimulació per teràpia de camps electromagnètics de baixa freqüència. Un recent ACA (2009)⁴¹ de qualitat moderada (1+) avalua l'efectivitat clínica de la teràpia de camps electromagnètics de baixa freqüència en dones amb FM (n=28) comparat amb grup control amb tractament simulat (n=28) durant trenta minuts per sessió, dues vegades al dia durant tres setmanes. El grup tractat va obtenir millores significatives en la fatiga, el dolor i la situació global comparat amb el grup control ($p<0,0001$).

Resum de l'evidència

Hi ha poca evidència sobre l'efecte dels tractaments bioelèctrics en pacients amb FM.

Recomanacions

C	No hi ha suficient evidència per recomanar els tractaments bioelèctrics en pacients amb FM.
----------	---

1.3.2.9. ALTRES TRACTAMENTS NO FARMACOLÒGICS

Tècniques de cinesiteràpia dirigida (exercici terapèutic). En estudis recents es fa referència a la presència d'una alteració dels senyals dels mecano receptors articulars que modifiquen la resposta dels sistemes de control sensoriomotriu (propioceptiu) en l'FM. Es discuteix si aquesta alteració és primària (per mecanisme central) o secundària, conseqüència de la

immobilitat i el dolor¹⁰⁸. Aquesta disfunció (alteració dels sistemes de control sensoriomotriu) és també la base fisiopatològica dels possibles beneficis que poden tenir les plataformes vibratòries esmentades abans. Recentment (2009), s'ha publicat un ACA¹⁰⁹ de qualitat que suggereix que els programes de cinesiteràpia dirigida d'estabilització articular amb l'objectiu de millorar els sistemes de control sensoriomotriu poden millorar significativament el dolor i el FIQ en almenys algun subgrup de pacients amb FM, tot i que falten estudis més ben dissenyats.

1.4. Quina és l'eficàcia/efectivitat i seguretat dels tractaments disponibles per a les persones diagnosticades d'SFC?

1.4.1. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC SFC

En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat Reial decret 1015/2009, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica, sent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

1.4.1.1. ANTIDEPRESSIUS

Fluoxetina. Una RS (2006)⁶⁷ inclou dos ACA de qualitat moderada segons el sistema GRADE^{42,43} que analitzen l'eficàcia del tractament amb fluoxetina en pacients adults amb SFC comparat amb placebo. El primer ACA (1996)⁴³ compara la fluoxetina vs. placebo en 107 pacients durant vuit setmanes. No existeix diferència significativa entre ambdós grups per la severitat de la fatiga (DSM: -0,16, IC 95%: -0,64 a 0,31). El grup tractat va obtenir una petita millora de les puntuacions de depressió comparat amb el grup placebo (DSM: -0,19; IC 95%: - 0,35 a -0,02; dades significatives). En l'altre ACA (1998)⁴² compara (n=136) l'eficàcia de quatre tractaments: exercici gradual aeròbic vs. exercici gradual aeròbic combinat amb fluoxetina vs. consells generals vs. consells generals combinat amb fluoxetina durant 24 setmanes. Hi ha una millora petita de la depressió en els grups amb fluoxetina (DSM: 1,10; IC 95%: 0,03 a 2,20). No existeix diferència significativa entre ambdós grups per a la fatiga. Els dos ACA descrits anteriorment reporten més abandonaments en els grups tractats amb fluoxetina. El primer ACA descriu que a les vuit setmanes de tractament amb fluoxetina s'incrementen significativament les tremolors (p=0,006) i la transpiració (p=0,008) comparat amb placebo⁴³. El nombre d'abandonaments per efectes adversos va ser 17% amb fluoxetina i 4% amb placebo (p: no reportada). L'altre ACA presenta un abandonament del 36% amb fluoxetina i 24% amb placebo (p: no reportada).

Moclobemida. Un ACA (2000)⁴⁴ de qualitat alta segons el sistema GRADE compara l'eficàcia de la moclobemida 450–600 mg/d vs. placebo en noranta pacients amb SFC. El grup amb moclobemida presenta un increment no significatiu en la millora general comparat amb placebo (OR= 2,16; 95% IC: 0,90 a 5,10) a les sis setmanes de tractament. El nombre d'abandonaments en els dos grups és semblant.

Sertralina. Un ACA (1995)⁴⁵ de qualitat moderada segons sistema GRADE compara sertralina vs. clomipramina en quaranta pacients amb SFC i no troba diferència significativa en l'eficàcia d'ambdós tractaments ($p=0,28$).

Galantamina. Un ACA (2004)⁴⁶ de qualitat moderada segons sistema GRADE compara l'eficàcia de quatre dosis diàries de galantamina (7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg o 30 mg) vs. placebo en pacients adults amb SFC ($n=343$). No hi ha diferència significativa entre el grup placebo i els grups tractats en la millora dels símptomes (Clinical Global Impression Scale) (nivell de significació no informat). Els autors van descriure 88 abandonaments per efectes adversos en total en l'estudi (náusea, mal de cap i depressió); el nombre de abandonaments va ser similar en tots el grups (p : no reportada).

Resum de l'evidència

La moclobemida, la sertralina, la fluoxetina i la galantamina comparades amb placebo no són mes efectives per millorar els símptomes de l'SFC. La fluoxetina no ha mostrat millorar la fatiga comparada amb placebo.

Recomanacions

B	El tractament farmacològic amb fluoxetina (antidepressiu) en pacients amb SFC no aconsegueix millorar la fatiga física ni la mental i, per tant, no es pot recomanar-ne l'ús.
C	No és pot recomanar l'ús d'altres antidepressius com la sertralina, galantamina o moclobemida en pacients amb SFC ja que no s'aconsegueix millorar la fatiga física ni la mental.

1.4.1.2. CORTICOSTEROIDES

Fludrocortisona. Un RS (2006)⁶⁷ identifica dos ACA de qualitat moderada segons el sistema GRADE^{47,48} que descriuen l'eficàcia de la fludrocortisona en el tractament de pacients adults amb SFC. El primer ACA (2001)⁴⁷ ($n=100$) compara fludrocortisona (0,1mg/dia) vs. placebo durant nou setmanes. No hi ha cap diferència significativa en el benestar general (14% vs. 10%; $p=0,76$). El nombre d'abandonaments a causa d'efectes adversos és major en el grup tractat amb fludrocortisona (fludrocortisona 24% vs. placebo 8%). En el segon ACA (1998)⁴⁸ ($n=25$) es mesuren canvis de la intensitat dels símptomes durant sis setmanes. No hi ha cap diferència significativa entre fludrocortisona i placebo en la severitat dels símptomes (cansament $p=0,37$, miàlgia, $p=0,53$, concentració, $p=0,4$ i estat funcional $p=0,13$). Tres pacients van abandonar l'estudi per empitjorament dels símptomes.

Hidrocortisona. Una RS (2006)⁶⁷ identifica dos ACA de qualitat molt baixa segons el sistema GRADE^{49,50} que comparen l'eficàcia del tractament amb hidrocortisona vs. placebo en pacients adults amb SFC. El primer ACA (1998)⁴⁹ ($n=65$) compara hidrocortisona 25-35mg/dia vs. placebo durant dotze setmanes. La hidrocortisona millora significativament el benestar general (53% vs. 29%; $p=0,04$). No obstant això, la importància clínica d'aquesta diferència és confusa. Altres mesures no mostraven benefici significatiu amb hidrocortisona (depressió $p=0,17$; activitat: $p=0,32$; impacte de malaltia $p=0,85$). Els autors posen de manifest que dotze pacients (40%) amb dosis majors d'hidrocortisona (25-35 mg diàriament) van experimentar supressió adrenal (avaluada per nivells de cortisol de mesurament). En l'altre ACA (1999)⁵⁰ ($n=32$) es compara una dosi més baixa d'hidrocortisona (5 o 10 mg/d) vs. placebo durant un mes. La hidrocortisona millora el cansament passat un mes de

tractament comparat amb placebo (nivell de significació no comunicat). L'estudi va descriure un 10% d'efectes adversos menors amb dosis baixes (5 o 10 mg/d) d'hidrocortisona (exacerbació d'acne, nerviosisme i desmai).

Hidrocortisona combinat amb fludrocortisona. Una RS (2006)⁶⁷ identifica un ACA (2003)⁵¹ de qualitat molt baixa segons el sistema GRADE (n=100), que compara hidrocortisona 5g/d combinada amb fludrocortisona 50 µg/d vs. placebo durant tres mesos en pacients adults amb SFC. No hi ha cap diferència significativa en les mesures de cansament als tres mesos en ambdós grups (p=0,76). Es van produir tres abandonaments en el grup tractat a causa d'efectes adversos (acne i increment del pes)

Resum de l'evidència

Els resultats sobre l'efecte dels corticoides (fludrocortisona, hidrocortisona individualment o en combinació) en afectats d'SFC mostren que no hi ha diferències amb relació al placebo en alguns dels resultats mesurats com ara el benestar general o la severitat de la clínica pel que fa a la fludrocortisona. En el cas de la hidrocortisona, l'estudi identificat tampoc no mostra diferències respecte a l'efecte del grup amb placebo, tot i que l'estudi era de baixa qualitat. Quan es combinen, tampoc no s'observen diferències.

Recomanacions

C

No es pot recomanar l'ús del tractament amb corticoides en pacients amb SFC en no aconseguir millorar la fatiga física ni la mental. S'alerta que el seu ús continuat provoca amb freqüència efectes secundaris.

1.4.1.3. SUPLEMENTS DIETÈTICS

Suplements alimentaris. Són tres els ACA de qualitat baixa segons el sistema GRADE que descriuen l'eficàcia dels suplements alimentaris en pacients adults amb SFC. Un ACA (2002)⁵⁴ compara un suplement polinutrient (vitamines, minerals i coenzims, en pautes de dues vegades/dia) vs. placebo durant deu setmanes (n=53). No es troba cap diferència significativa en la intensitat de cansament o empitjorament funcional entre els dos grups després de deu setmanes (nivell de significació no comunicat). Es descriuen tres abandonaments en el grup tractat per nàusees. En el segon ACA (2006)⁵³ es compara un suplement alimentari (Bio Bran MGN-3) vs. placebo durant vuit setmanes (n=71). Cap dels grups troben diferència significativa en la intensitat de cansament (p=0,84). Es van produir tres abandonaments en el grup de tractament actiu per efectes adversos lleus (nàusea, exacerbació de cansament i intestí irritable) i una persona es retira del grup amb placebo a causa d'empitjorament del cansament. El tercer ACA (2007)⁵² (n=57) compara un suplement alimentari (Acclydine) vs. placebo durant catorze setmanes. Els autors no troben cap diferència significativa en la intensitat i/o severitat de cansament (p=0,65). L'estudi no informa d'efectes adversos.

Oli d'onagra. Un ACA (1999)⁵⁵ de qualitat moderada segons sistema GRADE compara l'oli d'onagra 4g/d vs. placebo durant tres mesos com a tractament de cinquanta pacients adults amb SFC. No hi ha cap diferència significativa entre els tractaments per a la millora de la depressió (p= 0,09) i els símptomes físics (p=9,954). No se'n comuniquen efectes adversos.

Sulfat de magnesi intramuscular. Un ACA (1991)⁵⁶ de qualitat moderada segons el sistema GRADE realitzat en 32 pacients adults amb SFC compara les injeccions intramusculars

setmanals de sulfat de magnesi al 50% vs. injeccions de placebo (aigua) durant sis setmanes. El magnesi millora el benefici global, el dolor i les reaccions emocionals comparat amb placebo (RR=4,5; IC 95%: 6 a 13,1; p=0,002). No se'n descriuen efectes adversos.

NAD oral. Un assaig creuat randomitzat (1999)⁵⁷ de qualitat molt baixa segons el sistema GRADE compara el NAD 10 mg/d vs. placebo durant quatre setmanes en pacients adults amb SFC (m=35). L'estudi troba que el NAD millora significativament els símptomes comparats amb placebo (30% vs. 8%; p<0,05). Es comuniquen efectes adversos menors (pèrdua de desig, dispèpsia i flatulència) amb el tractament actiu, però cap no va ocasionar l'abandonament del tractament.

Resum de l'evidència

Els suplementes alimentaris i l'oli d'onagra no són més efectius que el placebo per millorar els símptomes de la SFC. El magnesi i el NAD comparats amb placebo poden ser més efectius per millorar els símptomes de la malaltia.

Recomanacions

C	No es poden recomanar l'oli d'onagra o els suplementes alimentaris per al tractament de l'SFC ja que no està demostrat l'efecte beneficiós en aquests pacients.
C	Són necessaris més estudis per recomanar l'ús de la nicotinamida adenina dinucleòtid (NAD) i el magnesi intramuscular en la pràctica clínica habitual de pacients amb SFC.

1.4.1.4. IMMUNOTERÀPIA

Immunoglobulina (Ig) G. La RS de Chambers, 2006⁶⁷ identifica quatre ACA, tots de qualitat molt baixa segons el sistema GRADE, que comparen IgG vs. placebo durant sis mesos en pacients adults amb SFC⁵⁸⁻⁶¹.

El primer ACA (1990)⁵⁸ (n=30) compara injeccions intravenoses mensuals d'IgG 1g/kg vs. placebo (albúmina). L'ACA no troba cap diferència significativa després de sis mesos de tractament en el cansament (valor de probabilitat no comunicat). Ambdós grups van tenir efectes advers lleus (queixes gastrointestinals, mals de cap, miàlgia o artràlgia i febre). El segon ACA (1990)⁵⁹ (n=49) compara l'administració mensual d'IgG intravenosa 2 g/kg vs. placebo (solució de maltosa intravenós) durant tres mesos. La IgG incrementa significativament la proporció de gent que millora els símptomes comparada amb el grup amb placebo (44% vs. 12%; p=0,03). El grup tractat amb immunoglobulina va tenir més freqüentment flebitis, mal de cap i cansament comparada amb placebo (54% vs. 1%; p<0,001). El tercer ACA (1997)⁶⁰ (n=99) compara diferents dosis de la IgG (0,5, 1 o 2g/kg) vs. placebo (albúmina). No hi ha cap diferència significativa entre grups a 6 mesos en la millora de la qualitat de vida (p>0,09). No troba cap diferència significativa entre IgG i placebo en l'aparició de cefalees, empitjorament del cansament, malestar, i empitjorament de concentració (p=0,49). El quart ACA (1997)⁶¹ realitzat en 71 adolescents (11-18 anys) compara la IgG 1g/kg vs. placebo (una solució de maltosa més albúmina). Es posa de manifest una millora significativa en el funcionament general en el grup tractat amb immunoglobulina G (72% vs 44%; p<0,02). El grup amb IgG va patir més cefalees que el grup amb placebo després de la primera infusió (64% vs. 0%; p<0,01).

Interferó alfa. La RS de Chambers 2006⁶⁷ identifica dos ACA^{63,64} que descriuen l'eficàcia de l'interferó en pacients adults amb SFC. L'ACA de See, 1996⁶³ (m=30) només troba benefici de tractament en el subgrup de gent amb la funció de cèl·lules *natural killer* disminuïda i la proliferació de limfòcits normal. L'altre ACA de Brook, 1993⁶⁴ (n=20) no presenta resultats clars d'efecte de tractament. El 15% del grup amb interferó va desenvolupar neutropènia.

Toxoide d'estafilococs. Un ACA (2002)⁶² de qualitat baixa segons sistema GRADE compara injeccions subcutànies setmanals de toxoide d'estafilococs (la dosi augmentava setmanalment de 0,1 mL a 1,0 mL, seguits en 1,0 mL cada quatre setmanes) vs. placebo en cent dones adultes amb SFC. El toxoide d'estafilococs millora significativament l'escala d'impressió global clínica a les 26 setmanes comparades amb placebo (65% vs. 18%; $p < 0,001$). L'ACA no troba cap diferència significativa entre grups en efectes adversos comunicats, excepte en les reaccions locals (26% vs. 14%; $p = 0,14$).

Resum de l'evidència.

La immunoglobulina G, l'interferó alfa i el toxoide d'estafilococs no són més efectius que el placebo per millorar la fatiga.

Recomanacions

C

No es pot recomanar l'ús dels tractaments amb IgG endovenosa, interferó alfa o toxoide d'estafilococs en pacients amb SFC ja que no aconsegueix millorar-ne la fatiga física ni la mental.

1.4.1.5. ALTRES TRACTAMENTS

Metilfenidat. Un ACA (Blockmans et al., 2006) realitzat en seixanta pacients adults amb SFC va comparar l'eficàcia de 10 mg/d metilfenidat (inhibidor de la recaptació de dopamina i noradrenalina) (dues vegades al dia) vs. placebo. El grup tractat amb metilfenidat va obtenir una millora estadísticament significativa de la fatiga (DSM: -1,0; IC 95%: -1,7 a -0,4; $p < 0,00$) i dels trastorns de concentració (DSM: -1,1; IC 95%: -1,7 a -0,5; $p < 0,0001$) comparat amb el grup amb placebo.

Ondansetró. Un ACA (2010)¹¹⁰ realitzat en 67 pacients adults amb SFC va comparar el tractament amb 16 mg d'ondansetró, antagonista selectiu dels receptors 5HT-3, (n=33) vs. placebo (n=34) durant deu setmanes. L'avaluació de la severitat de la fatiga i de la millora de la funció no va presentar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ($p = 0,73$; $p = 0,30$ respectivament).

Modafinil. Neuroestimulant utilitzat en el tractament de la narcolèpsia que ha demostrat tenir efectes defatigants en diverses afeccions mèdiques i neurològiques, i ha estat estudiat en un ACA (2005)¹¹¹ per a comprovar-ne els efectes en la reducció de símptomes en l'SFC. El modafinil a baixes dosis (200 mg/dia) va millorar l'atenció i l'orientació espacial, que empitjoraren a dosis altes (400 mg/dia), i cap de les dues dosificacions va semblar tenir efectes positius en la fatiga, l'estat d'ànim i la qualitat de vida.

1.4.2. TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

1.4.2.1. TERÀPIA COGNITIVOCONDUCTUAL (TCC)

Una RS Cochrane (2009)⁶⁵ de qualitat alta (1++) inclou quinze ACA (n=1043) que comparen l'eficàcia de la TCC vs. tractament habitual vs. altres teràpies psicològiques durant una mitjana de setze setmanes (9-32 setmanes) en pacients adults amb SFC amb un seguiment mitjà de 7,5 mesos. Els resultats primaris dels ACA són fatiga i resposta clínica, mesurades amb diferents escales (entre les quals hi ha la Fatigue Severity Scale).

TCC vs. tractament habitual (cures mèdiques estàndards). Cinc ACA (n=373) (Barrett 1992, Huibers 2004, O'Dowd 2000, Prins 2001, Strang 2002) comparen l'eficàcia de la TCC vs. tractament habitual. Els grups tractats amb TCC van obtenir resultats estadísticament significatius en la reducció de la fatiga (DSM: -0,39; IC 95%: -0,60 a -0,19). Tres estudis (n=319) (Huibers 2004, O'Dowd 2000, Prins 2001) descriuen els resultats de la resposta clínica al tractament; la diferència entre els grups va ser estadísticament significativa a favor del grup amb TCC (OR= 0,47; IC 95%: 0,29 a 0,76).

TCC vs. altres teràpies psicològiques. Quatre estudis (n=313) comparen la TCC vs. altres teràpies psicològiques: dos estudis TCC vs. relaxació (Deale 1996, Jason 2007); un estudi TCC vs. *counselling* (King 1999); un estudi TCC vs. suport guiat (Guided support) (Prins 2001), i altres dos TCC vs. educació i suport (O'Dowd 2000, Barrett 1992). La TCC va ser estadísticament i significativament més efectiva per reduir la fatiga que les altres teràpies (DSM: -0,43; IC 95%: -0,65 a -0,20). Tres estudis presenten dades sobre la resposta clínica al tractament (n=349) (Deale 1996, Prins 2001, O'Dowd 2000); els participants tractats amb TCC mostren millor resposta clínica que els altres grups, dades estadísticament significatives (OR= 0,35; IC 95%: 0,19 a 0,62).

Els resultats de seguiment del tractament que presenten els estudis d'aquesta RS són inconsistents i heterogenis. Cap estudi no presenta dades d'efectes adversos⁶⁵.

Un altre ACA (2005)¹¹² compara TCC vs. no-intervenció en 69 adolescents amb SFC durant cinc mesos. El grup tractat va disminuir significativament la severitat de la fatiga comparat amb el de control sense tractament (DSM: 14,5 vs. 7,4; p=0,001). Els autors també van trobar millor atenció a l'escola en el grup tractat amb TCC.

Resum de l'evidència

La TCC és efectiva per reduir la fatiga en el posttractament comparat amb les cures habituals i altres teràpies psicològiques en pacients adults amb SFC. L'evidència de l'eficàcia de la TCC en adolescents amb SFC sembla positiva però és insuficient, per tant, no es pot donar cap conclusió al respecte. No hi ha evidència que l'efecte beneficiós dels programes de TCC es mantinguin a llarg termini (>1any), per tant, és necessari avaluar-ne els efectes més enllà d'un any.

Recomanacions

A

Hi ha suficient evidència sobre l'efecte beneficiós de la teràpia cognitivoconductual (TCC) en la reducció de símptomes, millora de la funció i de la qualitat de vida en els pacients amb SFC i, per tant, és una intervenció a recomanar en l'atenció d'aquests pacients en la pràctica clínica habitual. No obstant això, no hi ha evidència que l'efecte beneficiós es mantingui a llarg termini.

1.4.2.2. EXERCICI FÍSIC

Dues RS d'ACA^{66,67} descriuen dades de l'eficàcia del tractament amb exercici gradual vs. tractament control en pacients adults amb SFC. La RS d'Edmonds, 2004⁶⁶ inclou tres ACA de qualitat baixa segons els sistema GRADE: Fulcher1997⁶⁸, Wearden 1998⁴² i Wallman 2004⁶⁹. L'ACA de Fulcher,1997⁶⁸ compara en 68 pacients l'eficàcia de l'exercici aeròbic gradual (caminar, bicicleta o natació) vs. grup control (exercici de flexibilitat i entrenament de relaxació) durant dotze setmanes. L'exercici gradual aeròbic va disminuir la fatiga física (DSM: -8,4 exercici vs. DSM: -3,1 control; $p=0,004$) i va millorar el funcionament físic (DSM: 20,5 exercici vs. DSM: 8,0 control; $p=0,01$) significativament comparat amb el grup control. L'ACA de Wallman, 2004⁶⁹ compara en 61 pacients les mateixes intervencions que l'ACA descrit anteriorment. L'exercici gradual aeròbic va disminuir de manera significativa la fatiga mental (DSM: 1,8 vs. 0,8; $p=0,02$) i la depressió (DSM:1,7 vs. 0,6; $p=0,04$) comparat amb l'altre grup. No obstant això, no van ser significatius els resultats per millorar la fatiga física ($p=0,07$) i l'ansietat ($p = 0,23$). El tercer ACA (Wearden, 1998)⁴², que inclou 136 pacients, compara l'eficàcia de quatre intervencions durant 24 setmanes de tractament: exercici gradual aeròbic (caminar, jòguing, natació o bicicleta) vs. exercici gradual aeròbic combinat amb fluoxetina vs. consells generals vs. consells generals combinats amb fluoxetina. L'exercici gradual aeròbic, amb o sense fluoxetina, va reduir significativament la fatiga comparat amb els grups amb consells generals amb o sense fluoxetina (RR= 3,10, IC 95%: 1,05 a 9,10).

L'ACA de Moss-Morris, 2005⁷⁰ de qualitat baixa segons sistema GRADE inclòs en la RS de Chambers, 2006⁶⁷ compara l'exercici gradual vs. les cures mèdiques habituals durant dotze setmanes ($n=49$). El grup amb exercici va reportar una millora clínica més significativa que l'altre grup (48% vs. 21%; $p=0,05$).

Resum de l'evidència

La teràpia amb l'exercici físic gradual millora eficaçment les mesures de cansament i funcionament físic en pacients amb SFC.

Recomanacions

A	Hi ha suficient evidència per recomanar l'exercici físic gradual aeròbic regular adaptat a les característiques dels pacients i a l'evolució de la malaltia en el maneig de pacients adults amb SFC.
✓	S'alerta sobre el fet de realitzar un sobreesforç excessiu que pot empitjorar l'evolució de l'SFC.

1.4.2.3. EXERCICI FÍSIC COMBINAT AMB ALTRES ESTRATÈGIES

L'RS d'Edmonds, 2004⁶⁶ identifica un ACA (Powell, 2001)¹¹³ de qualitat moderada segons sistema GRADE que inclou 148 pacients adults amb SFC. Comparen l'exercici gradual combinat amb diferents intervencions educatives que fomenten l'exercici (sessions de tractament, seguiment telefònic, i paquet educatiu explicant símptomes i fomentant l'exercici a casa) vs. informació escrita. Totes les intervencions educatives combinades amb l'exercici gradual van millorar el funcionament físic i la fatiga (DSM: 25,1 vs. 24,3 vs. 24,9 vs. control 16,9) més efectivament que la informació escrita sola (DSM: 3,2 vs. 3,4 vs. 3,1 vs. 10,6; $p<0,001$).

Resum de l'evidència

No hi ha ACA que demostrin l'eficàcia del tractament multidisciplinar en el cas de l'SFC. No obstant això, els experts consideren que, davant d'una malaltia tan complexa, és recomanable un tractament multidisciplinar que inclogui exercici físic, TCC i tractament farmacològic simptomàtic¹¹⁴.

Recomanacions

✓	Es recomana contemplar la combinació de tractament farmacològic simptomàtic, educació, exercici físic gradual i teràpia cognitivoconductual (TCC) per al maneig dels pacients afectats d'SFC.
---	---

1.4.2.4. DESCANS PROLONGAT

No s'han trobat RS ni ACA sobre l'eficàcia del descans prolongat en persones amb SFC.

Recomanacions

✓	Es recomana no realitzar descans prolongat, sobretot quan es presenta una agudització de la simptomatologia de l'SFC.
---	---

1.4.2.5. TERÀPIES ALTERNATIVES I/O COMPLEMENTÀRIES

Homeopatia. La RS de Chambers 2006⁶⁷ inclou un ACA de qualitat moderada segons sistema GRADE (Weatherley, 2004)⁷¹ que compara el tractament amb homeopatia vs. placebo per sis mesos en 103 pacients adults amb SFC. El grup tractat amb homeopatia va millorar la fatiga en general comparat amb el de placebo (DSM 2.70 vs. 1.35; $p=0,04$); no obstant això, les dades sobre la fatiga física (DSM: 2.13 vs. 1.28; $p=0,21$) i la fatiga mental no van ser significatives (DSM: 2.70 vs. 2.05; $p=0,30$). No s'han reportat efectes adversos.

Acupuntura. Una RS (2008)⁷² de qualitat alta (2++) que inclou quaranta estudis amb diferents dissenys (cap no és comparatiu ni aleatoritzat i tots són de molt baixa qualitat), que comparen l'acupuntura combinada amb teràpia de moxibustió vs. acupuntura vs. fitoteràpia. Els autors troben que l'efecte de l'acupuntura és beneficiós però no poden extreure'n cap conclusió per la mala qualitat dels estudis.

Fitoteràpia. Una RS Cochrane d'ACA (2009)⁷³ de qualitat alta (1++) sobre l'eficàcia de la fitoteràpia com a tractament de l'SFC posa de manifest que tots els estudis trobats són xinesos i amb limitacions metodològiques importants, ja que els autors no van poder incloure-hi cap estudi.

Resum de l'evidència

L'evidència sobre l'eficàcia de l'homeopatia, l'acupuntura i la fitoteràpia és insuficient i, per tant, no se'n poden extreure conclusions.

Recomanacions

C	No es poden recomanar l'acupuntura ni la fitoteràpia en pacients amb SFC perquè l'evidència sobre l'eficàcia és de baixa qualitat metodològica.
C	No es pot recomanar l'homeopatia en pacients amb SFC perquè l'evidència és insuficient.

1.4.2.6. ALTRES INTERVENCIONS

Un recent ACA (2009)¹¹⁵ va comparar l'eficàcia d'una tècnica de massatge intel·ligent (n=91) vs. massatge convencional (n=92) sobre els símptomes i la funció immune en 182 pacients amb SFC. Ambdues teràpies van ser eficaces per millorar els símptomes ($p<0,05$) i els nivells d'IgA, IgM i IgG ($p<0,05$). Aquesta tècnica de massatge pot ser eficaç per millorar els símptomes de l'SFC.

2. Estratègia per mantenir actualitzades les recomanacions formulades en aquest informe

2.1. Està justificada l'actualització de l'evidència?

El coneixement científic es troba en un estat constant d'evolució i millora, l'aparició de nous estudis comporta la contínua revisió de la pràctica clínica. L'actualització de les recomanacions de pràctica clínica és, per tant, un aspecte fonamental que s'ha d'abordar per mantenir-ne la vigència i la qualitat. Unes recomanacions desactualitzades poden ser causa d'una mala praxis en no haver incorporat la nova informació disponible.

L'actualització s'ha d'entendre com un procés que pretén mantenir la vigència i, per tant, la qualitat d'una GPC. Encara que no hi ha gaires estudis al respecte, s'estima que el termini en què les recomanacions d'una GPC queda obsoleta és d'entre tres i cinc anys des del tancament de la cerca, per la qual cosa ha de ser actualitzada passat aquest període.

Una altra forma d'explorar la velocitat de caducitat de la informació és avaluant la necessitat d'actualització de les revisions sistemàtiques ja que aquestes representen la principal font d'informació per formular les recomanacions d'una GPC i, indirectament, la seva data de publicació ens informa de la validesa de les GPC i, per tant, de les seves recomanacions.

Per tant, l'actualització de les recomanacions per a la pràctica clínica d'aquest informe és una necessitat justificada.

Recomanacions

No s'hauria de plantejar l'actualització de l'evidència sobre els criteris diagnòstics i els tractaments de l'FM i l'SFC fins a l'octubre de 2011, tres anys després de l'última cerca (octubre de 2009). En el cas del nou model, l'actualització s'hauria de realitzar abans de l'abril de 2011, encara que aquesta data es podria perllongar fins al maig de 2014 si es considera l'informe de compliment com una actualització del nou model.

2.2. Quina és l'estratègia més eficient?

Hi ha diferents estratègies per identificar la informació científica que poden fer necessària una actualització. Des de la realització de cerques limitades o focalitzades a la recollida d'alertes, l'opinió d'experts fins a la percepció dels mateixos usuaris, és a dir, els professionals sanitaris i els pacients o ciutadans.

El monitoratge permet identificar aquella nova informació que pot afectar la vigència de les recomanacions i que pot suggerir la necessitat d'actualitzar-les abans del termini estimat.

Pautes metodològiques

Es proposa que la recollida d'alertes sigui l'estratègia per identificar la nova informació científica. Per això, s'haurà de dissenyar una estratègia mensual de novetats bibliogràfiques consultant les dues bases de dades següents: 1) Scopus (inclou Pubmed i Embase) i 2) Psycinfo (pertanyent a l'American Psychological Association). Caldrà completar-ho amb les alertes de l'European Society for ME (ESME) i de l'International Association of Centers for Federal Studies (IACFS). També es proposa incloure una estratègia d'alertes de les agències reguladores per a efectes adversos de tractaments.

2.3. Com valorar les discrepàncies entre les novetats i les recomanacions?

Cal analitzar les recomanacions, la seva vigència i adequació a la nova evidència. És a dir, s'ha de valorar fins a quin punt els nous resultats i l'actual context difereixen dels de les recomanacions originals.

La ponderació de tot això permetrà valorar el grau de la vigència i la necessitat de canvis i, per tant, decidir, de manera raonada i objectiva, la pertinència o no de l'actualització de les recomanacions.

Pautes metodològiques

Es proposa donar resposta a les preguntes següents:

- Hi ha diferències significatives entre la informació amb què es van elaborar les recomanacions i la nova evidència trobada?
- Afecta de manera rellevant aquesta nova informació a les recomanacions?
- La graduació de la força de les recomanacions continua sent la mateixa?

2.4. Qui ho fa?

Cal constituir un equip de treball tècnic i clínic per portar a terme les tasques de monitoratge i valoració de la nova evidència.

Pautes metodològiques

Es proposen membres clínics del grup d'autors de l'informe actual més personal de l'AIAQS. Seria convenient que hi hagués un expert de l'FM i un altre de l'SFC. També que un d'aquest hagués participat en l'elaboració de l'actual informe.

2.5. Si hi ha discrepàncies, quin tipus d'actualització cal portar a terme?

Després, si el que cal és actualitzar les recomanacions, s'haurà de decidir quin tipus d'actualització és la més adequada.

Pautes metodològiques

Es proposa seguir la metodologia descrita en el «Manual d'Actualització» del SNS, de recent publicació (disponible a: www.guiasalud.es)⁸⁸.

3. Proposta de variables per al seguiment i avaluació dels tractaments indicats en FM i/o SFM

El grup de treball en una sessió plenària va coincidir en el fet que és molt complicat complimentar un registre de pacients amb FM i/o SFC atesa la pluralitat de símptomes, la freqüent existència de comorbiditats i la diversitat d'intervencions farmacològiques i no farmacològiques que s'apliquen al llarg del procés. D'altra banda, considerava que no estava justificada la seva implementació i tenien dubtes sobre quins professionals i en quins nivells assistencials s'haurien de registrar les variables seleccionades. Finalment, el grup de treball, tot i que no hi va haver consens, va proposar realitzar una primera fase d'aquest registre en què es reculli informació bàsica (variables clau) sobre les característiques sociodemogràfiques dels pacients i alguns aspectes clinicoassistencials, deixant la resta de variables com a opcionals. En l'**annex 3** hi ha la proposta completa de variables, bàsiques i opcionals, agrupades en quatre apartats: variables clinicoepidemiològiques dels pacients, característiques de la malaltia, tractament i seguiment.

Les variables bàsiques proposades per a aquest registre inicial van ser: data de naixement, sexe, estat civil, nivell d'estudis, ocupació, antecedents familiars, diagnòstic principal, grau d'afectació funcional, comorbiditat, motiu de derivació a una UHE, anys d'evolució de la malaltia i temps fins al diagnòstic. Entre els criteris de selecció, la disponibilitat en la història clínica o en les dades administratives del pacient.

DISCUSSIÓ

Actualment, els criteris vigents per diagnosticar l'FM són els criteris de classificació de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990⁸⁹, encara que es troben en revisió per la necessitat d'incloure la valoració de més símptomes⁹¹. Entre les limitacions dels criteris vigents, hi ha el fet que es fonamenten exclusivament en dades subjectives com el dolor o que estableixen el punt de tall arbitrari en el nombre de punts predefinits. Per al diagnòstic de l'SFC, els criteris vigents són els de Fukuda (1994)⁹⁵.

Com en qualsevol entitat clínica amb un important impacte personal, familiar y social cal evitar demores injustificades que retardin la indicació d'intervencions que han demostrat efecte positiu en la simptomatologia o evolució de la patologia. En el procés diagnòstic s'ha de tenir present que l'FM i l'SFC són dues entitats diferents però que comparteixen manifestacions clíniques i que, en ocasions, hi ha coexistència d'ambdues entitats en un mateix pacient. Per exemple, entre el 20-70% dels pacients amb FM compleixen criteris d'SFC¹¹⁶.

Actualment només es disposa de tractaments simptomàtics dirigits a alleugerir les manifestacions clíniques com el dolor, la fatiga, l'alteració del son, etc. que presenten els afectats d'FM i d'SFC. No hi ha actualment un tractament curatiu. Falta seguir investigant sobre l'etiopatogènia d'aquestes dues entitats per avançar en aquest sentit. Cal millorar també el rigor metodològic dels estudis en aquest camp. La revisió identifica pocs ACA de bona qualitat. Sovint, els estudis disponibles inclouen pocs pacients amb seguiments curts en els quals no és habitual registrar efectes adversos i, per tant, les conclusions que se'n poden derivar presenten importants limitacions metodològiques. Resultat de la revisió de l'evidència i del consens del grup d'autors, són poques les intervencions (per alleugerir la simptomatologia) a l'abast que disposen d'evidència sòlida per ser recomanades en la pràctica habitual. En el cas de l'FM, les úniques recomanacions amb grau A (confiança gran en què la intervenció produirà l'efecte esperat) de tipus farmacològic són l'amitriptilina, la ciclobenzaprina, la duloxetina, la fluoxetina i la pregabalina; pel que fa a la teràpia no farmacològica, només la TCC i la teràpia multidisciplinària (educació+TCC+tractament farmacològic simptomàtic). Quant a l'SFC, només hi ha evidència sòlida amb l'administració de la TCC i l'exercici físic progressiu (aquest últim ha de ser moderat per no empitjorar-ne els símptomes). És important destacar que l'efecte d'aquestes intervencions s'ha demostrat en estudis experimentals i que cal tenir en compte aquells elements molt diferents a la pràctica real que poden modificar els resultats. En aquest sentit, cal un seguiment i avaluació acurada dels afectats (respecte d'això, el document proposa una sèrie de variables clau); entre altres aspectes, és important conèixer l'adherència als tractaments indicats. Pel que fa a variables clau, la proposta de màxims incorpora una sèrie d'instruments de mesura suggerits pel grup d'autors, i es prioritzen aquells validats en el nostre entorn. En aquest sentit, esmentar l'existència de BIBLIO-pro (www.bibliopro.imim.es), biblioteca virtual de qüestionaris de qualitat de vida relacionada amb la salut (CVRS) i altres resultats percebuts pels pacients (Patient Reported Outcomes, PRO), d'accés lliure i gratuït en espanyol (més de 500 a l'actualitat), que té com a finalitat promoure l'ús adequat dels instruments de CVRS en espanyol per a la investigació, pràctica clínica i gestió sanitària.

Actualment no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ni tampoc per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) amb indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat Reial decret 1015/2009, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica, sent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

És fonamental que el professional que atén l'afectat l'informi de manera entenedora sobre en què consisteix aquest trastorn i quin serà el seu probable pronòstic, quines alternatives de tractament hi ha avui dia així com sobre el tipus de control/seguiment que cal fer-ne. Diversos factors com ara la pèrdua d'autoritat i prestigi dels metges, la influència dels mitjans de comunicació, els interessos particular d'entitats diverses o el fàcil accés a informació mèdica fan encara més transcendent el vincle que ha d'existir entre el metge i el pacient. Aquest vincle ha de facilitar la resolució de dubtes i incerteses que se li poden plantejar al pacient davant de certes informacions.

Els coordinadors de les UHE en la reunió plenària van coincidir en el fet que era molt complicat complimentar un registre de pacients amb FM i SFC a causa de la pluralitat de símptomes, la freqüent existència de comorbiditats i la diversitat d'intervencions farmacològiques i no farmacològiques que van aplicar-se al llarg del procés. D'altra banda, en general, creien que no estaria justificada la seva implementació i tenien dubtes sobre quins professionals o nivells assistencials s'havien de registrar les variables proposades. Finalment, tot i que no hi va haver consens del grup de treball, es van proposar dotze variables clau (informació bàsica) seleccionades segons disponibilitat en els sistemes d'informació sanitària actuals (història clínica, etc.). En cas d'iniciar les etapes següents de desenvolupament del registre, s'haurà de valorar si han de ser comuns a ambdues entitats, FM i SFC.

RECOMANACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Grau de recomanació: A, B, C o D, segons sigui molt bona, bona, regular o baixa qualitat de l'evidència (**Annex 2**).

✓ Bona pràctica clínica: recomanació per consens del grup de treball.

CRITERIS DIAGNÒSTICS FM I SFC	
CRITERIS DIAGNÒSTICS FM	
✓	Per diagnosticar l'FM en adults es recomana emprar els criteris de classificació de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990.
✓	Existeixen els criteris de Yunus (1985) per al diagnòstic clínic de l'FM juvenil. No obstant això, des del punt de vista pràctic, es recomana utilitzar els criteris de l'ACR de 1990. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.
CRITERIS DIAGNÒSTICS SFC	
✓	Per diagnosticar l'SFC en adults es recomana emprar els criteris diagnòstics internacionals o de Fukuda (1994). Aquests criteris fan referència a la no-presència d'altres entitats per diagnosticar SFC.
✓	Existeixen els criteris de Jason, 2007 pel diagnòstic clínic de l'SFC en nens i adolescents. No obstant, es recomana des del punt de vista pràctic utilitzar els criteris de Fukuda 1994. Són necessaris estudis realitzats en nens i adolescents per valorar aquests nous criteris.
TRACTAMENT FM I SFC	
TRACTAMENT FM	
Tractament farmacològic FM ^a	
Antidepressius	
Amitriptilina	
A	L'amitriptilina redueix el dolor i la fatiga i millora el son, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes de l'FM
✓	Els efectes adversos de l'amitriptilina en limiten l'ús, especialment en majors de 65 anys.
Ciclobenzaprina	
A	La ciclobenzaprina redueix el dolor i millora el son i, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes de l'FM.
Duloxetina	
A	La duloxetina redueix el dolor i millora el funcionament global, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquests símptomes en pacients amb FM.
✓	S'ha de supervisar la possibilitat d'efectes adversos a l'inici del tractament amb duloxetina.
Fluoxetina	
A	No és possible recomanar la fluoxetina per al tractament del dolor en els pacients amb FM ja que l'evidència sobre el seu efecte mostra resultats contradictoris.
Anticonvulsivants	
Pregabalina	
A	Hi ha forta evidència sobre l'efecte de la pregabalina en la reducció del dolor en els pacients amb FM i, per tant, es pot recomanar per al tractament d'aquest símptoma.
✓	Quan es prescriu la pregabalina són freqüents els mareigs i els vertígens fins que s'assoleix la dosi terapèutica. Per tant, es recomana iniciar el tractament amb dosis baixes i anar augmentant-les progressivament fins a arribar a la dosi terapèutica.
Gabapentina	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar la gabapentina en el tractament del dolor de l'FM.
Analgèsics	
B	Hi ha evidència sobre l'efecte beneficiós del tramadol per al maneig del dolor com a fàrmac únic o combinat amb paracetamol.
✓	El tramadol a dosis terapèutiques, com tots els opioïdes, pot provocar estrenyiment i efectes adversos en el sistema nerviós central.

Antiinflamatoris no esteroïdals	
D	No es recomanen els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) per al tractament dels símptomes de l'FM per falta d'evidència sobre el seu efecte beneficiós.
Glucocorticoides	
D	No es recomanen els glucocorticoides per al tractament dels símptomes de l'FM per falta d'evidència sobre el seu efecte beneficiós, i s'alerta que el seu ús continuat provoca amb freqüència efectes secundaris.
Altres	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar la lidocaïna injectable per al tractament dels símptomes de l'FM.
D	No hi ha prou evidència per recomanar els opioides majors, la ketamina ni l'ozonoteràpia per al tractament dels símptomes de l'FM.
Tractament no farmacològic de la FM	
Teràpia cognitivoconductual (TCC)	
A	Hi ha suficient evidència de l'efecte beneficiós de la teràpia cognitivoconductual (TCC) sobre el control del dolor i del malestar físic en els pacients amb FM i, per tant, és una intervenció a recomanar en l'atenció d'aquests pacients en la pràctica clínica habitual.
Exercici físic	
B	Hi ha suficient evidència per recomanar els programes d'exercici físic aeròbic (o cardiovascular) regulars adaptats a les característiques dels pacients i a l'evolució de la malaltia en el maneig dels pacients amb FM.
✓	S'aconsella que l'exercici físic que realitzin els pacients amb FM estigui inicialment supervisat. També s'alerta sobre el fet de realitzar un sobreesforç excessiu que pot empitjorar l'evolució de l'FM.
Exercici físic en piscina d'aigua calenta	
B	Hi ha suficient evidència per recomanar els exercicis físics d'intensitat moderada en una piscina d'aigua calenta de forma regular ja que són eficaços per millorar el dolor i la capacitat funcional del pacient amb FM. No obstant això, no hi ha estudis que demostrin que el benefici de l'aigua calenta sigui superior a l'aigua no calenta. Aquesta intervenció no forma part de la cartera de serveis que el CatSalut ofereix als afectats.
✓	S'aconsella que l'exercici físic en una piscina d'aigua calenta realitzat pels pacients amb FM estigui inicialment supervisat.
Educació	
✓	S'aconsella incloure un programa educatiu sobre la malaltia en tots els pacients afectats d'FM.
Teràpia multidisciplinària	
A	Es recomana la combinació d'exercici físic amb teràpia cognitivoconductual (TCC) o educació a més del tractament farmacològic simptomàtic en l'atenció de l'FM, ja que s'ha demostrat eficaç en el maneig del dolor, en la millora de la qualitat de vida i de la capacitat física a curt termini.
Acupuntura	
C	No és possible recomanar l'acupuntura en el tractament de l'FM ja que l'evidència sobre el seu efecte beneficiós no és concloent.
Teràpies alternatives	
Quiropràctica	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar la quiropràctica en el tractament de l'FM.
Massatge	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar el massatge en el tractament de l'FM.
Reiki	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar el reiki en el tractament de l'FM.
Qi gong	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar el Qi gong en el tractament de l'FM.
Tractaments bioelèctrics (Estimulació magnètica transcranial, Estimulació transcranial de corrent directe, Estimulació per teràpia de camps electromagnètics de baixa freqüència.)	
C	No hi ha suficient evidència per recomanar els tractaments bioelèctrics en pacients amb FM.

TRACTAMENT SFC	
Tractament farmacològic SFC ^a	
Antidepressius	
B	El tractament farmacològic amb fluoxetina (antidepressiu) en pacients amb SFC no aconsegueix millorar-ne la fatiga física ni la mental i, per tant, no es pot recomanar-ne l'ús.
C	No es pot recomanar l'ús d'altres antidepressius com la sertralina, galantamina o moclobemida en pacients amb SFC ja que no aconsegueix millorar-ne la fatiga física ni la mental.
Corticosteroides	
C	No es pot recomanar l'ús del tractament amb corticoides en pacients amb SFC ja que no aconsegueixen millorar-ne la fatiga física ni la mental. S'alerta que el seu ús continuat provoca amb freqüència efectes secundaris.
Suplements dietètics	
C	No es poden recomanar l'oli d'onagra o els suplements alimentaris per al tractament de l'SFC ja que no està demostrat l'efecte beneficiós en aquests pacients.
C	Són necessaris més estudis per recomanar l'ús de la nicotinamida adenina dinucleòtid oral (NAD) i el magnesi intramuscular en la pràctica clínica habitual de pacients amb SFC.
Immunoteràpia	
C	No es pot recomanar l'ús dels tractaments amb IgG endovenosa, interferó alfa o toxoide d'estafilococs en pacients amb SFC ja que no aconsegueix millorar-ne la fatiga física ni la mental.
Tractament no farmacològic SFC	
Teràpia cognitivoconductual (TCC)	
A	Hi ha suficient evidència sobre l'efecte beneficiós de la teràpia cognitivoconductual (TCC) en la reducció dels símptomes, en la millora de la funció i de la qualitat de vida dels pacients amb l'SFC i, per tant, és una intervenció a recomanar en l'atenció d'aquests pacients en la pràctica clínica habitual. No obstant això, no hi ha evidència que se'n mantingui l'efecte a llarg termini.
Exercici físic gradual	
A	Hi ha suficient evidència per recomanar l'exercici físic gradual aeròbic regular adaptat a les característiques dels pacients i a l'evolució de la malaltia en el maneig de pacients adults amb SFC.
✓	S'alerta sobre la realització d'un sobreesforç excessiu que pot empitjorar l'evolució de l'SFC.
Exercici físic combinat amb altres estratègies	
✓	Es recomana contemplar la combinació de tractament farmacològic simptomàtic, educació, exercici físic gradual i teràpia cognitivoconductual (TCC) per al maneig dels pacients afectats d'SFC.
Descans prolongat	
✓	Es recomana no realitzar descans prolongat sobretot quan es presenta una agudització de la simptomatologia de l'SFC.
Teràpies alternatives i/o complementàries	
C	No es poden recomanar l'acupuntura ni la fitoteràpia en pacients amb SFC perquè l'evidència sobre l'eficàcia és de baixa qualitat metodològica.
C	No es pot recomanar l'homeopatia en pacients amb SFC perquè l'evidència és insuficient.

- a En l'actualitat no hi ha cap fàrmac aprovat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ni per l'Agència Europea dels Medicaments (EMA) amb la indicació específica per al tractament de l'FM o de l'SFC. En aquestes circumstàncies, serà de compliment el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials. En relació amb les previsions de l'esmentat Reial decret 1015/2009, cal dir que hi ha una instrucció del CatSalut (05/2010) sobre la utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica sent el seu àmbit d'aplicació el CatSalut i el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

RECOMANACIONS PER A LA RECERCA

- Realitzar estudis de cost-benefici dels abordatges multidisciplinaris per conèixer-ne millor els avantatges i així poder escollir el model més eficaç i eficient per atendre els casos més complexos i també la millor manera de combinar els diferents tractaments.
- Desenvolupar estudis d'eficàcia i seguretat dels diferents tractaments farmacològics i no farmacològics que incloguin un nombre suficient de pacients, seleccionats de poblacions menys afectades com, per exemple, els homes i els adolescents.
- Potenciar la implementació de protocols que reportin efectes adversos dels diferents tractaments.
- Realitzar estudis d'investigació orientada a grups de pacients i cuidadors establint quines intervencions s'han de tenir en compte per protegir aquestes poblacions implicades en l'atenció d'aquests pacients.
- Implementar estudis que valorin l'impacte que l'FM i l'SFC produeixen en l'àmbit familiar i social.

Annex 1. Estratègia de cerca sobre FM i SFC

1.1. Estratègia de cerca sobre FM

ESTRATÈGIA PUBMED

#16 Search (#15) NOT (#12) 11:38:51 219

#15 Search ((#5) AND (#6)) AND (#14) 11:38:32 457

#14 Search cohort*[ti] OR cohort studies[mesh] OR longitudinal studies[mesh] OR prospective studies[mesh] OR follow up studies[mesh] OR Case-Control Studies[MESH] OR retrospective studies[MESH] OR «case-control»[ti] OR case[ti] OR cases[ti] OR comparative study[pt] OR multicenter study[pt] OR observational[ti] OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR case reports[pt] 11:38:05 4267624

#12 Search #5 AND (#6) AND (#11) 11:36:26 345

#11 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial* [ti] OR outcome*[ti] OR assay*[ti] OR essay*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR prospective[ti] OR safety[ti] OR security[ti] 11:35:50 1381588

#10 Search (#9) NOT (#8) 11:33:34 60

#8 Search (#5) AND (#6) Limits: Practice Guideline, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Guideline 11:32:41 14

#9 Search (#5) AND (#6) AND systematic[sb] 11:31:35 74

#7 Search (#5) AND (#6) 11:30:49 1321

#6 Search Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] 11:30:32 4679

#5 Search Limits: Publication Date from 2005 to 2009 11:30:09 3208706

ESTRATÈGIA COCHRANE LIBRARY

#1. (fibromyalg*:ti or fibromialg*:ti or (fibromyositis:ti and syndrome:ti) or (fibromios*:ti and sindrom*:ti) or (muscular:ti and rheumat*:ti) or (reumatism*:ti and muscular:ti) or fibrositis:ti or fibromyositis:ti or fibrositides:ti) 493

#2. FIBROMYALGIA (MeSH) 317

#3. (fibromyalg*:ky or fibromialg*:ky) 462

#4. (#1 or #2 or #3) 552

#5. #4 (2005 to 2009) 139

ESTRATÈGIA CRD DATABASES

1 Fibromyalg*:ti OR (Fibromyositis:ti AND Syndrome:ti) OR (muscular:ti AND rheumat*:ti) OR fibrositis:ti OR Fibromyositis:ti OR fibrositides:ti RESTRICT YR 2005 2009 28

4 MeSH Fibromyalgia EXPLODE 1 2 3 RESTRICT YR 2005 2009 26

5 #1 OR #4 31

ESTRATÈGIA NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE

Cerca per termes: «fibromyalgia», «pain»

S'ha fet la cerca en llenguatge lliure i en el camp «Disease/condition».

ESTRATÈGIA UK NATIONAL LIBRARY FOR HEALTH

Cerca per termes: «fibromyalgia».

ESTRATÈGIA UPTODATE, ECRI, HAYES, CLINICAL EVIDENCE ESSENTIAL EVIDENCE

Cerca per termes: «fibromyalgia»

ESTRATÈGIA IME/IBECs/MEDES

Cerca per termes: «fibromyalgia», «pain»

Annex 1.2. Estratègia de cerca sobre l'SFC

ESTRATÈGIA PUBMED

[#12](#) Search #11 NOT #9

[#11](#) Search #3 AND #4 AND #10

[#10](#) Search cohort*[ti] OR cohort studies[mesh] OR longitudinal studies[mesh] OR prospective studies[mesh] OR follow up studies[mesh] OR Case-Control Studies[MESH] OR retrospective studies[MESH] OR "case-control"[ti] OR case[ti] OR cases[ti] OR comparative study[pt] OR multicenter study[pt] OR observational[ti] OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR case reports[pt]

[#9](#) Search #3 AND #4 AND #8

[#8](#) Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial* [ti] OR outcome*[ti] OR assay*[ti] OR essay*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiveness[ti] OR outcome*[ti] OR prospective[ti] OR safety[ti] OR security[ti]

[#7](#) Search #3 AND #4 Limits: Practice Guideline, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH

[#6](#) Search #3 AND #4 AND systematic[sb]

[#5](#) Search #3 AND #4

[#4](#) Search Limits: Publication Date from 2007/08

[#3](#) Search #1 OR #2

[#2](#) Search (CFS[ti] OR SFC[ti]) AND fatigue[tiab]

[#1](#) Search (Fatigue[ti] AND syndrome[ti] and chronic[ti]) OR «fatigue syndrome, chronic»[MESH]

ESTRATÈGIA COCHRANE LIBRARY

[#1](#) [MeSH descriptor](#) Fatigue Syndrome, Chronic [explode all trees](#)

[#2](#) [\(chronic\):ti,ab,kw and \(fatigue\):ti,ab,kw](#)

[#3](#) [\(chronic\):ti,ab,kw and \(fatigue\):ti,ab,kw, from 2007 to 2009](#)

[#4](#) [\(SFC\):ti,ab,kw or \(CFS\):ti,ab,kw, from 2007 to 2009](#)

[#5](#) ["chronic fatigue syndrome", from 2007 to 2009](#)

[#6](#) [\(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5\), from 2007 to 2009](#)

ESTRATÈGIA CRD DATABASES

«chronic fatigue syndrome»

ESTRATÈGIA SCOPUS

((TITLE-ABS-KEY(fatigue) AND PUBYEAR AFT 2006) AND (((TITLE-ABS-KEY(fatigue AND syndrome AND chronic) AND PUBYEAR AFT 2006 AND PUBYEAR BEF 2010) AND (KEY(fatigue syndrome,chronic) AND PUBYEAR AFT 2006 AND PUBYEAR BEF 2010)) AND (TITLE-ABS-KEY(practice guideline OR guideline OR guideline* OR consensus development conference OR recommend* OR consens* OR statement*) AND PUBYEAR AFT 2006))
((TITLE-ABS-KEY(fatigue) AND PUBYEAR AFT 2006) AND (((TITLE-ABS-KEY(fatigue AND syndrome AND chronic) AND PUBYEAR AFT 2006 AND PUBYEAR BEF 2010) AND (KEY(fatigue syndrome,chronic) AND PUBYEAR AFT 2006 AND PUBYEAR BEF 2010)) AND ((TITLE((systemat* AND review*) OR (systemat* AND overview*)) OR (integrati* AND review*) OR (integrati* AND overview*) OR (quantitativ* AND review*) OR (quantitativ* AND overview*) OR (methodologic* AND review*)) OR KEY((systemat* AND review*) OR (systemat* AND overview*)) OR (integrati* AND review*) OR (integrati* AND overview*) OR (quantitativ* AND review*) OR (quantitativ* AND overview*) OR (methodologic* AND review*))) AND PUBYEAR AFT 2006))
((TITLE(«chronic fatigue») OR KEY(«chronic fatigue»)) AND PUBYEAR AFT 2006) AND (AFFIL(spain) AND PUBYEAR AFT 2006)

ESTRATÈGIA NATIONAL GUIDELINES CLEARINGHOUSE

Cerca per termes: «chronic fatigue syndrome», «fatigue»

S'ha fet la cerca en llenguatge lliure i en el camp «Disease/Condition».

ESTRATÈGIA UK NATIONAL LIBRARY FOR HEALTH

Cerca per termes: «chronic fatigue syndrome».

ESTRATÈGIA UPTODATE, ECRI, HAYES, CLINICAL EVIDENCE, ESSENTIAL EVIDENCE

Cerca per termes: «chronic fatigue syndrome».

ESTRATÈGIA IME/IBECS/MEDES

Cerca per termes: «síndrome fatiga crònica», «fatiga», «fatiga crònica».

Annex 2. Nivells d'evidència segons sistemes SIGN i GRADE

Taula 2.1. Sistema SIGN per a preguntes d'intervenció

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisi d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix.
1+	Metanàlisi ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínic ben realitzats amb poc risc de biaix.
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com informes de casos, sèries de casos o estudis descriptius.
4	Opinió d'experts.
Graus de recomanació	
A	Almenys una metanàlisi, revisió sistemàtica o assaig clínic classificat com a 1++ i directament aplicable a la població diana de la guia; o un volum d'evidència format per estudis classificats com a 1+ i amb una gran consistència entre si.
B	Un volum d'evidència formada per estudis classificats com a 2++, directament aplicable a la població diana de la guia i que demostrin gran consistència entre si; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com a 1++ o 1+.
C	Un volum d'evidència formada per estudis classificats com a 2+ directament aplicables a la població diana de la guia que demostrin gran consistència entre si; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com a 2++.
D	Evidència de nivell 3 o 4; o evidència extrapolada des d'estudis classificats com a 2+.

Els estudis classificats com a 1- i 2- no s'han d'utilitzar en el procés d'elaboració de recomanacions a causa de la seva alta possibilitat de biaix.

Bona pràctica clínica

✓*	Pràctica recomanada basada en l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor.
----	---

* De vegades el grup elaborador s'adona que existeix algun aspecte pràctic important sobre el qual es vol fer èmfasi i per al qual no existeix, probablement, cap evidència científica que hi doni suport. En general, aquests casos estan relacionats amb algun aspecte del tractament considerat bona pràctica clínica i que ningú qüestionaria habitualment. Aquests aspectes són valorats com a punts de bona pràctica clínica. Aquests missatges no són una alternativa de les recomanacions basades en l'evidència sinó que s'han de considerar únicament quan no hi ha una altra manera de destacar aquest aspecte.

Taula 2.2. Avaluació de la qualitat de l'evidència científica segons el tipus de disseny dels estudis segons sistema GRADE

Calidad de la evidencia científica	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta	ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio • Inconsistencia importante (-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación: RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1)
Moderada	Estudio observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia científica sea directa 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia científica de una muy fuerte asociación RR > 5 o < 0,2 basada en evidencia científica sin posibilidad de sesgos (+2)
Baja		<ul style="list-style-type: none"> • Datos escasos o imprecisos (-1) • Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente dosis respuesta (+1) • Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja		Cualquier otra evidencia científica	

* En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica

** En el caso de los estudios observacionales se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica

Annex 3. Proposta de variables bàsiques i opcionals a considerar en un registre de pacients amb FM i/o SFC**

1. Característiques clinicoepidemiològiques dels pacients

- Característiques sociodemogràfiques: data de naixement**, estat civil**, sexe** i nivell d'estudis**
- Ocupació**: si està treballant o a l'atur; si està de baixa i la causa; si ha tramitat la invalidesa i tipus d'invalidesa; antecedents de contacte amb productes tòxics al lloc de treball
- Antecedents familiars**
- Centre de referència
- Centre de derivació
- Motiu de derivació a les unitats hospitalàries especialitzades** (UHE): ineficàcia del tractament, dubtes diagnòstics i petició del malalt
- Comorbiditat**:
 - psicològiques (ansietat, depressió, trastorns de la personalitat i trastorns adaptatius)
 - físiques (artrosi, túnel carpià, cefalees, migranya, obesitat, malalties reumàtiques inflamatòries cròniques, sensibilitat química múltiple, sensibilitat ambiental, disautonomia, disfunció tiroïdal, alteració de l'eix somatotrop, alteració de l'eix gonadotrop, síndromes associades (còlon irritable, bufeta hiperactiva i síndrome seca)
- Tractaments previs: farmacològics i no farmacològics

2. Característiques de la malaltia

- Data d'inici dels símptomes
- Diagnòstic principal** segons criteris de classificació de l'American College of Rheumatology, 1990, per a l'FM i criteris de Fukuda, 1994, per a l'SFC.
- Data del diagnòstic
- Temps fins al diagnòstic** (anys)
- Anys d'evolució de la malaltia**
- Valoració basal a realitzar per la gestora de casos:
 - Opció de mínims: aplicació dels criteris diagnòstics d'FM o d'SFC a l'Atenció Primària (AP).
 - Opció de màxims: valorar el dolor-fatiga, l'alteració del son, la simptomatologia psicològica i la capacitat funcional física mitjançant qüestionaris validats a Espanya administrats a l'AP o a les UHE. Grau d'afectació funcional**.
 - Dolor-fatiga:
 - Cuestionario para el impacto de la Fibromialgia, versió espanyola del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) de De Gracia Blanco, 2001¹¹⁷ i Monteverde, 2004¹¹⁸.
 - Escala Visual Analògica i Escala de Gravedad en la Fatiga, versió espanyola de la Fatigue Severity Scale (FSS) de Téllez, 2005¹¹⁹.
 - Alteració del son
 - Avaluació de la simptomatologia psicològica: requereix necessàriament d'una entrevista clínica per part de psicòleg/a o d'infermer/a. Els instruments psicomètrics són una ajuda per a l'avaluació i en cap cas permeten arribar per si sols a un diagnòstic.
 - Versió espanyola del General Health Questionnaire-28 ítems (GHQ-28) de Lobo, 1986¹²⁰.

- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), versió espanyola de Tejero, 2003¹²¹.
- Inventario de Depresión de Beck, versió espanyola de Conde, 1974¹²².
- Versió espanyola del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ- 4+) de Calvo, 2002¹²³.
- Capacitat funcional física:
 - Dimensió de la funció física de la versió espanyola del Cuestionario de Salud SF-36 de Alonso, 1995¹²⁴.

3. Data d'inici i finalització del tractament

- Tractaments farmacològics: pauta i dosis
- Tractaments no farmacològics: modalitat (individual o grupal), administració (presencial o no), nombre de sessions
- Professionals que administren les intervencions
- Lloc d'administració de la intervenció: hospital, Atenció Primària, consulta externa, domicili, etc.
- Abandonament o falta d'adherència al tractament per ineficàcia
- Seguretat: abandonament del tractament per efectes adversos, reaccions adverses al tractament (lleus, moderades i greus)

4. Seguiment del tractament administrat

- Opció de mínims: exploració física dels punts d'hiperalgèsia
- Opció de màxims: valorar el dolor-fatiga, l'alteració del son, la simptomatologia psicològica i la capacitat funcional física mitjançant qüestionaris validats a Espanya administrats en l'AP o a les UHE per la gestora de casos.
 - Dolor-fatiga:
 - Cuestionario para el Impacto de la Fibromialgia, versió espanyola del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) de De Gracia Blanco, 2001¹¹⁷ i Monteverde, 2004¹¹⁸.
 - Escala Visual Analògica i Escala de Gravedad en la Fatiga, versió espanyola de la Fatigue Severity Scale (FSS) de Téllez, 2005¹¹⁹.
 - Alteració del son
 - Avaluació de la simptomatologia psicològica: requereix necessàriament d'una entrevista clínica per part de psicòleg/a o d'infermer/a. Els instruments psicomètrics són una ajuda a l'avaluació i en cap cas permeten arribar per si sols a un diagnòstic.
 - Versió espanyola del General Health Questionnaire-28 ítems (GHQ-28) de Lobo, 1986¹²⁰.
 - Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), versió espanyola de Tejero, 2003¹²¹.
 - Inventario de Depresión de Beck, versió espanyola de Conde, 1974¹²².
 - Versió espanyola del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ- 4+) de Calvo, 2002¹²³.
 - Capacitat funcional física:
 - Dimensió de la funció física de la versió espanyola del Cuestionario de Salud SF-36 de Alonso, 1995¹²⁴.

Annex 4. Declaració d'interessos

Grup de treball sobre FM i SFC

Jordi Casademont Pou, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Carolina Pérez García, Saúl Mario Gelman Aizen, Teresa Mariné Hernández, Eduardo Kanterewitz Binstosk, Silvia Martínez Pardo, María Graciela Rodríguez Garavano i Luis Rosselló Aubach van declarar absència de conflicte d'interessos.

Ramón Fontova Garrofé va declarar finançament en projectes d'investigació Reuma Uptodate (Abbott Immunology), Estudi Eco-Dai (Aboot), Estudi Find Fracture (P&G Pharmaceuticals) i finançament en cursos Màster Osteoporosi UOC (Lilly). Cayetano Alegre de Miquel va declarar honoraris com a ponent (Pfizer, Esteve, Advisory Board i UCB), finançament en projectes d'investigació en els quals ha estat l'investigador principal (Bial, Jazz, Grifols i Fundació Espanyola de Reuma) i assaigs clínics (Jazz, Bial i Grifols). José Alegre Martín va declarar finançament en assaig clínic NADH amb l'Hospital Vall d'Hebron. Jordi Carbonell Abelló va declarar finançament en diferents projectes d'investigació (Pierer Fabre i UBB). Antonio Collado Cruz va declarar honoraris com a ponent (Pfizer, Grunenthal) i finançament en projectes d'investigació (Fundación FF, FIS) i assaig clínic (Scope). Joan Miquel Nolla Solé va declarar honoraris com a ponent (Abbot, Amgen, Lilly, MSD, Roche) i finançament en projectes d'investigació i assaigs clínics (Lilly, MSD, Roche, Sanofi-Aventis).

Col·laboradors

Maria Teresa Faixedas Brunsoms, Antoni Parada Martínez, Marta Millaret Sanpol i Mireia Espallargues Carreras van declarar absència de conflicte d'interessos

Revisors externs

Anna Coma Fusté, Xavier Torres Mata, M. Àngels Sieira Ribot i Alfons Vidal Noria van declarat absència de conflicte d'interessos.

Manuel Valdés Miyar va declarar finançament en projectes d'investigació (FIS). Joaquim Fernández-Solà va declarar finançament en projecte d'investigació sobre l'hormona de creixement (Merk Serono).

ABREVIACIONS

ACA:	assaig comparatiu i aleatorizat
ACR:	American College of Rheumatology
AEMPS:	Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
AGREE:	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AP:	atenció primària
APS:	American Pain society
ATC:	antidepressius tricíclics
AWM:	Association of the scientific medical societies in Germany
CDC:	Center for disease control and prevention
CMBDAH:	Registre del conjunt mínim bàsic de dades d'altres hospitalàries
DSM:	desviació estàndard de mitjana
EMA:	Agència Europea dels Medicaments
EUA:	Estats Units d'Amèrica
EULAR:	European league against rheumatism
FDA:	Food and Drug Administration
FM:	Fibromiàlgia
GPC:	guies de pràctica clínica
IMAOs:	inhibidors de la monoaminoxidasa
IRNSs:	inhibidors de la recaptació dual
IRSSs:	inhibidors de la recaptació de serotonina
MA:	metanàlisis
NAD:	nicotinamida adenina dinucleòtid
OR:	odds ratio
Q:	qualitat
RS:	revisions sistemàtiques
SFC:	síndrome de fatiga crònica
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNS:	Sistema Nacional de Salut
TCC:	teràpia cognitivoconductual
UHE:	Unitats Hospitalàries Especialitzats

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(2):198-209.
2. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):9-13.
3. Chappell AS, Littlejohn G, Kajdasz DK, Scheinberg M, D'Souza DN, Moldofsky H. A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2009;25(5):365-75.
4. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1035-44.
5. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1852-9.
6. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112(3):191-7.
7. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(5):255-9.
8. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35(3):502-14.
9. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792-805.
10. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136(3):419-31.
11. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-44.
12. Häuser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1-2):69-81.
13. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-45.
14. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia in adults. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2008.

15. Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2009;145(1-2):96-104.
16. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *Eur j Pain*. 2010;14(1):5-10.
17. Thieme K, Turk DC, Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):830-6.
18. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1130-44.
19. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Phys Ther*. 2008;88(7):857-71.
20. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2. *Phys Ther*. 2008;88(7):873-86.
21. Alentorn-Geli E, Padilla J, Moras G, Lázaro Haro C, Fernández-Sola J. Six weeks of whole-body vibration exercise improves pain and fatigue in women with fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2008;14(8):975-81.
22. Valkeinen H, Alen M, Hakkinen A, Hannonen P, Kukkonen-Harjula K, Hakkinen K. Effects of concurrent strength and endurance training on physical fitness and symptoms in postmenopausal women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(9):1660-6.
23. Bircan C, Karasel SA, Akgun B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2008;28(6):527-32.
24. Tomas-Carus P, Gusi N, Hakkinen A, Hakkinen K, Leal A, Ortega-Alonso A. Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2008;40(4):248-52.
25. Evcik D, Yigit I, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatol Int*. 2008;28(9):885-90.
26. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12):2250-7.
27. de Andrade SC, de Carvalho RF, Soares AS, de Abreu Freitas RP, de Medeiros Guerra LM, Vilar MJ. Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int*. 2008;29(2):147-52.
28. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R79.

29. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbacher M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):216-24.
30. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2192-200.
31. Lera S, Gelman SM, Lopez MJ, Abenoza M, Zorrilla JG, Castro-Fornieles J, et al. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *J Psychosom Res.* 2009;67(5):433-41.
32. Langhorst J, Klose P, Musial F, Irnich D, Hauser W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):778-88.
33. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, et al. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med.* 2008;40(7):582-8.
34. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2009.
35. Ekici G, Bakar Y, Akbayrak T, Yuksel I. Comparison of manual lymph drainage therapy and connective tissue massage in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009;32(2):127-33.
36. Assefi N, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. Reiki for the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2008;14(9):1115-22.
37. Astin JA, Berman BM, Bausell B, Lee WL, Hochberg M, Forys KL. The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2257-62.
38. Haak T, Scott B. The effect of Qigong on fibromyalgia (FMS): a controlled randomized study. *Disabil Rehabil.* 2008;30(8):625-33.
39. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2661-70.
40. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3988-98.
41. Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, Kibar S. Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy in fibromyalgia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. *Clin J Pain.* 2009;25(8):722-8.
42. Wearden A, Morriss R, Mullis R, Strickland P, Pearson D, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry.* 1998;172:485-90.
43. Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1996;347(9005):858-61.

44. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(9):643-8.
45. Behan PO, Hannifah H. 5-HT reuptake inhibitors in CFS. *J Immunol Immunopharmacol*. 1995;15:66-9.
46. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C, Howe I, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(10):1195-204.
47. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(1):52-9.
48. Peterson PK, Pheley A, Schroepfel J, Schenck C, Marshall P, Kind A, et al. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):908-14.
49. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(12):1061-6.
50. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*. 1999;353(9151):455-8.
51. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med*. 2003;114(9):736-41.
52. Gerard KH, Bleijenberg G, van der Meer JW. The effect of acetyldine in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *PLoS Clin Trials*. 2007;2(5):e19.
53. McDermott C, Richards SC, Thomas PW, Montgomery J, Lewith G. A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2006;99(7):461-8.
54. Brouwers FM, van der Werf S, Bleijenberg G, van der Zee L, van der Meer JW. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*. 2002;95(10):677-83.
55. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand*. 1999;99(2):112-6.
56. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 1991;337(8744):757-60.
57. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(2):185-91.

58. Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1990;89:554-60.
59. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1990;89(5):561-8.
60. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1997;103(1):38-43.
61. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res.* 1997;31(1):133-47.
62. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Eur J Pain.* 2002;6(6):455-66.
63. See DM, Tilles JG. alpha-Interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Immunol Invest.* 1996;25(1-2):153-64.
64. Brook MG, Bannister BA, Weir WR. Interferon-alpha therapy for patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis.* 1993;168(3):791-2.
65. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD001027.
66. Edmonds M, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003200.
67. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med.* 2006;99(10):506-20.
68. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 1997;314(7095):1647-52.
69. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust.* 2004;180(9):444-8.
70. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol.* 2005;10(2):245-59.
71. Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, Parry GJ, McKendrick MW, Green ST, et al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2004;56(2):189-97.
72. Wang T, Zhang Q, Xue X, Yeung A. A systematic review of acupuncture and moxibustion treatment for chronic fatigue syndrome in China. *Am J Chin Med.* 2008;36(1):1-24.

73. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006348.
74. Nou model d'atenció a la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
75. Estrada MD. Consulta tècnica: estat de coneixement sobre els criteris diagnòstics i els tractaments de la fibromiàlgia i la síndrome de la fatiga crònica [document intern]. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2008.
76. Resolució 203/VIII del Parlament de Catalunya, de 21 de maig, sobre l'atenció a la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica. Tram. 250-00770/08. Barcelona: Butlletí Oficial del Parlament de Catalunya (BOPC); núm. 269, de 26/05/2008. p. 15-7.
77. Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica. Informe de compliment de la Resolució 203/VIII. Barcelona: Àrea de Serveis i Qualitat. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.
78. Pla director de les malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor. Barcelona: Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.
79. Fibromiàlgia. Ordenación de Prestaciones. Madrid: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
80. Alegre de Miquel C, García Campayo J, Tomás Flórez M, Gómez Arguelles JM, Blanco Tarrio E, Gobbo Montoya M, et al. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromiàlgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(2):108-20.
81. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040-5.
82. Registre del conjunt mínim bàsic de dades (CMBD). Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.
83. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):81-8.
84. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust.* 1990;153(9):522-8.
85. Instrumento AGREE versión española [pàgina a Internet]. London (United Kingdom): The AGREE collaboration; 2005 [citad juliol 2009]. Disponible a: www.agreecollaboration.org
86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh (United Kingdom): NHS. Quality Improvement Scotland; 2008.
87. Grupo de Trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2007. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: I+CS N°2006/1.

88. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.
89. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bombardier C, Goldenberg D, Tugwell P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arth Rheumat*. 1990;33(2):160-73.
90. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. 1985;28(2):138-45.
91. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
92. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB, et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):325-31.
93. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84(2):118-21.
94. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7-115.
95. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-9.
96. Jason LA, Jordan K, Miike T, Bell D, Lapp C, Torres-Harding S, et al. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2006;13(2-3):13-44.
97. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther*. 2008;30(11):1988-2004.
98. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36(2):398-409.
99. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1264-73.
100. Cuatrecasas G, Riudavets C, Guell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:119.

101. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):299-309.
102. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3115-24.
103. Pachas WN. Modafinil for the treatment of fatigue of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(4):282-5.
104. Schwartz TL, Rayancha S, Rashid A, Chlebowksi S, Chilton M, Morell M. Modafinil treatment for fatigue associated with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(1):52.
105. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(2):164-73.
106. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95.
107. Carretero B, Martin MJ, Juan A, Pradana ML, Martin B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med.* 2009;10(4):748-53.
108. Casale R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gazzoni M, Buskila D, Rainoldi A. Central motor control failure in fibromyalgia: a surface electromyography study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:78.
109. Altan L, Korkmaz N, Bingol U, Gunay B. Effect of pilates training on people with fibromyalgia syndrome: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(12):1983-8.
110. The GK, Bleijenberg G, Buitelaar JK, van der Meer JW. The effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):528-33.
111. Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE. Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychopharmacol.* 2005;19(6):647-60.
112. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;330(7481):14.
113. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 2001;322(7283):387.
114. Fernández-Solà J. Doctor, me siento cansado..(síndrome de fatiga crónica). *JANO: Medicina y Humanidades.* 2005;(1584):67.
115. Wang JH, Chai TQ, Lin GH, Luo L. Effects of the intelligent-turtle massage on the physical symptoms and immune functions in patients with chronic fatigue syndrome. *J Tradit Chin Med.* 2009;29(1):24-8.
116. Fernández-Solà J. Síndrome de fatiga crónica y su relación con la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(10):535-7.

117. Gracia Blanco M. Cuestionario para el impacto de la fibromialgia. A: Gracia Blanco M, Marcó Arbonès M, Ruiz Martín J. Evaluación de los aspectos psicológicos de la fibromialgia. Girona: Facultad de Ciencias de la Educación. Universitat de Girona; 2001.
118. Monteverde S, Salvat I, Montull S, Fernández-Ballart J. Validación de la versión española del "Fibromyalgia Impact Questionnaire". Rev Esp Reumatol. 2004;31(9):507-13.
119. Tellez N, Río J, Tintore M, Nos C, Galán I, Montalbán X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? Mult Scler. 2005;11(2):198-202.
120. Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. Psychol Med. 1986;16(1):135-40.
121. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. Gen Hosp Psychiatry. 2003;25(4):277-83.
122. Conde V, Useros E. El inventario para la medida de la depresión de Beck. Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat. 1974;12:153-67.
123. Calvo N, Caseras X, Gutiérrez F, Torrubia R. Adaptación española del Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+). Actas Esp Psiquiatr. 2010;2002(30):7-13.
124. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clin (Barc). 1995;104(20):771-6.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu